

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**  
**„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**  
**КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ**

**Д-р Георги Николаев Тодоров**

**ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПОДХОДИ И ДИАГНОСТИКА**  
**ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**  
**НА ХЕПАТО-БИЛИАРНАТА СИСТЕМА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР”



**Варна, 2016**



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА  
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ**

**Д-р Георги Николаев Тодоров**

**ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПОДХОДИ И ДИАГНОСТИКА  
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ  
НА ХЕПАТО-БИЛИАРНАТА СИСТЕМА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР”

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ**

“Медицинска радиология и рентгенология  
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)”

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

Проф. д-р Боян Добрев Балев, д.м.

**НАУЧНИ КОНСУЛТАНТИ:**

Проф. д-р Валентин Любомиров Игнатов, д.м.

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н



Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика и лъчелечение към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна.

Клиничните изследвания са извършени в Клиниката по Образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина” - Варна.

Дисертационният труд е с обем 146 стандартни страници, съдържа 50 фигури, 34 таблици и 358 литературни източника, от които 11 на кирилица и 349 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 16-ти декември 2016г. от 12:30 часа в Аудитория „Владимир Иванов” на територията на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна.

**Председател:**

Проф. д-р Боян Добрев Балев, д.м.

**Членове:**

Проф. д-р Радослав Ненков Гайдарски, д.м.н.

Проф. д-р Милан Петков Тотев, д.м.

Проф. д-р Васил Георгиев Хаджидеков, д.м.

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна дейност и кариерно развитие” в Медицински университет – Варна и на интернет страницата на Университета.

## Съдържание

1.	Съкращения:	6
2.	Въведение	7
3	Цел и задачи	9
4	Материал	10
5	Методи	13
5.1.	Клинични методи	13
5.1.1.	Анамнеза	13
5.1.2.	Лабораторни методи	13
5.2.	Диагностични методи	14
5.2.1.	Компютърна томография (КТ)	14
5.2.2.	Ядрено-магнитен резонанс	17
5.2.3.	РЕТ/СТ	19
5.3.	Интервенционални процедури при някои заболявания на черния дроб, панкреаса и екстрахепаталните жлъчни пътища (ЕХЖП)	20
5.3.1.	Методи за отбремяване на жлъчното дърво при махеничен иктер.	20
5.3.2.	Ангиографска апаратура и конвенционална ангиография за извършване на TAXE	33
5.3.3.	Термоаблация под ултразвуков контрол	39
5.3.4.	Предоперативна портална емболизация	47
5.4.	Инструментариум	50
6.	Статистически метод	52
7.	Резултати	53
7.1.	Образни методи	53
7.1.1.	Компютърна томография	53
7.1.2.	Ядрено-магнитен резонанс	53
7.2.	Отбремяване на жлъчното дърво при махеничен иктер	56
7.3.	Трансартериална хемоемболизация (TAXE)	59
7.4.	Термоаблация	62
8.	Дискусия	65
8.1.	ПТХД	66
8.2.	ТАЦЕ	70
8.3.	РФА	73
9.	Изводи	75
10	Приноси	76
11.	Публикации свързани с дисертационния труд	77

## 1. Съкращения:

ИР/IR - Интервенционалната радиология

РФА/RFA - Радиофреквентна термоаблация

TAXE/TACE - Трансартериална хемоемболизация

ППЕ/PPVE - Предоперативна портална емболизация

ПТХД/PTBD - Перкутанен трансхепатален билиарен дренаж

ПТХ/PTC - Перкутанната трансхепатална холангиография

ЕРХПГ/ERCP - Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография

УЗ - Ултразвуков контрол

КТ/СТ - Компютърната томография

ТАЕ -Трансартериалната емболизация

cTACE - Конвенциона трансартериална хемоемболизация

DEB-TACE - Трансартериална хемоемболизация с лекарско-излъчващи микросфери

b-TACE - Трансартериална хемоемболизация с балонна оклузия

ХЦК/НСС - Хепатоцелуларния карцином

ХоЦК/ССА - Холангиоцелуларен карцином

ОЧТ - Ортотопична чернодробна трансплантация

LT - Трансплантация на черен дроб

ТАСИ - Трансартериалната хемоинфузия

Y90 - Радиоемболизация с итрий-90

МРХПГ/MRCP - Магнитно-резонансна холангиопанкреатография

ЯМР/MRI - Магнитен резонанс

АФП -  $\alpha$ -фетопротейн

RECIST - Критерии за оценка при солидни тумори

KPM/ CRLM - Колоректални метастази

ОЧО - Остатъчен чернодробен обем

МДКТ - Мултидетекторна компютърна томография

ДСА - Дигиталната субтракционна ангиография

РКП - Рандомизирани контролирани проучвания

## 2. Въведение

Интервенционалната радиология (IR), известна също като съдова и несъдова радиология или хирургична радиология, осигурява минимално инвазивни образни методи за лечение на заболявания на всяка система и органи. Въпреки че процедурите, извършвани от интервенционални рентгенолози са много, като обединяваща концепция зад тези терапевтични методи е използването на най-модерните, най-малко инвазивните техники, за да се сведе до минимум рискът за пациента и за подобряване на здравните резултати. В днешно време техниките, използвани в интервенционалната радиология предлагат нови възможности за лечение на много заболявания, за които се е изисквало отворена хирургична намеса - сега те могат да се лекуват нехирургично, чрез интервенционални рентгенови методи. Чрез минимизиране на физическата травма на пациента, нехирургическите интервенции могат да намалят равнищата на усложнения и времето за възстановяване, както и да съкратят продължителността на болничния престой.

Интервенционалната рентгенология представлява сбор от диагностични и терапевтични процедури, извършвани чрез малък кожен достъп, с миниатюрни технически средства, чиито движения в тялото се направляват рентгенологично или чрез друг образен метод. Създаването на такива подходи се обоснова с постигане на по-малък травматизъм и болка, както и по-добри икономически показатели, в сравнение с други инвазивни и хирургични методи.

Методологията включва използването на специален и високо-технологичен инструментариум, състоящ се от: балони, катетри, микрокатетри, стентове, и терапевтична емболизация (умишлено запушване на кръвоносен съд), игли или биопсии, игли с цел аблация на лезии. Тези процедури включват ангиография, балонна ангиопластика, билиарен дренаж и стентирание на жлъчното дърво, централен венозен достъп, хемоемболизация, емболизация, гастростомия, достъп за хемодиализа, абсцесни дренажи, иглени биопсии, радиофреквентна аблация, ангиопластика със стентирание, стент графт, тромболиза, трансюгуларен интрахепатален портосистематичен шънт, маточна артериална емболизация, емболизация на миомадозна матката, емболизация на

варикоцеле, лечение на разширени вени, филтър във вена кава и вертебропластиката емболизация на съдово-мозъчни патологии, емболизация на простата.

Инвазивна диагностика: методи, при които диагностичната информация се постига чрез въвеждане в човешкото тяло на игли, катетри и други приспособления с или без въвеждане на контрастно средство.

Интервенционалната рентгенология е направление в медицината, което се развива с много бързи темпове, и в България тя все още е в периода на ранното си детство. За наша радост, интересът към нея видимо се увеличава. Това се вижда от появата на центрове, респективно изследователи, които правят смели крачки в тази посока.

Този научен труд е фокусиран върху ролята на интервенционалната радиология в диагностицирането и в интервенционалните терапевтичните процедури на злокачествени заболявания на хепато-билиарната система. Интервенционалната радиология използва минимално инвазивни перкутанни техники в терапевтичните процедури, които включват: перкутанно отбременяване на механичния иктер, радиофреквентна термоаблация (РФА) на злокачествени процеси, трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ) и предоперативна портална емболизация (ППЕ).



### 3 Цел и задачи

**Цел:** Да се изследва ефективността на някои интервенционални процедури, като се определи тяхното място в комплексния и терапевтичен подход при пациенти със злокачествени заболявания на хепато-билиарната система.

**Задачи:** За да докажем следната цел, си поставихме следните задачи.

1. Да се анализират предимствата на „фрее хандс“ техниката съчетана с използване на цветен доплер при пункцията на жлъчното дърво.
2. Да се установят възможностите на интервенционалните подходи, водещи до преодоляване на механичен иктер.
3. Да се установят възможностите от интервенционално емболизиране на чернодробни тумори, с цел интервенционално изключване на чернодробни сегменти и хипертрофия на контралатералните дялове-ПВЕ.
4. Да се установят възможностите за интервенционално повлияване с РФА на нерезектабилни чернодробни метастази при палиативни грижи.
5. Да се проучи ефективността на комбиниран рентгенологично-ендоскопски метод на стентиране със саморазгъващи се метални стентове за палиативно лечение при пациенти с малигнена обструкция на интрахепаталните и екстрахепаталните жлъчни пътища.
6. Да се анализират предимствата на трансартериалната хемоемболизация съчетана с неoadювантна химиотерапия.

## 4 Материал

Дисертационният труд обхваща пациенти преминали през Ангиографския сектор към Клиниката по Образна диагностика на Университетската болница „Св. Марина” - Варна за периода 01.01.2010г. – 31.12.2015г. За подходящи за доказване на нашата цел, ние счетохме 221 болни, подложени на минимално инвазивни интервенционални процедури при някои злокачествени заболявания на хепато-билиарната система. Пациентите са разпределени в четири групи – пациенти подложени на интервенционални методи за отбременяване на жлъчката причинена от механична обструкция (Група А), пациенти преминали радиофреквентна термоаблация (Група Б), пациенти подложени на трансартериална хемоемболизация при малигнени заболявания на черния дроб (Група В) и пациенти подложени на предоперативна портална емболизация (Група Д).

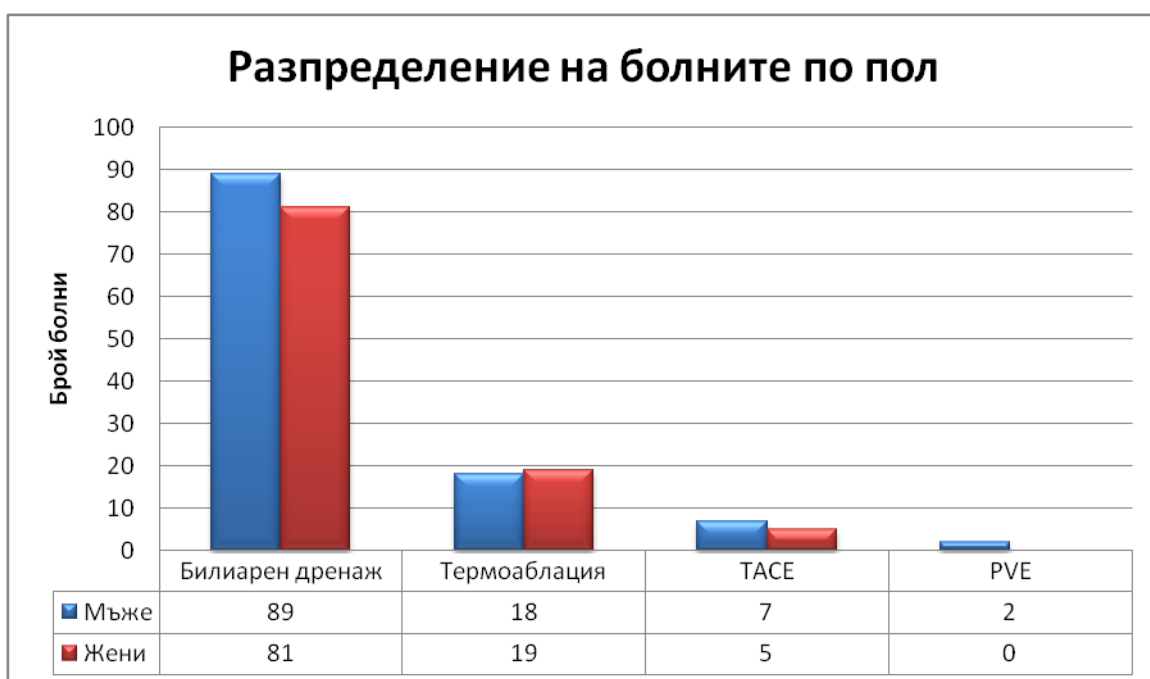


Фиг.1 *Разпределение на болните по вид манипулация*



Фиг.2 Разпределение на болните по години

Наблюдава се увеличаване на манипулациите през 2014г. – 34%.



Фиг.3 Разпределение на болните по пол и вид манипулация



Фиг.4 *Разпределение на болните по възраст, манипулация и брой преминали*

Установява се превес при пациентите между 50 години и 80 години.

## **5 Методи**

За целта на нашето проучване, при наличие на съответните индикации, при всички болни от съответните групи извършихме следните методи:

### **5.1. Клинични методи**

#### **5.1.1. Анамнеза**

На всички пациенти бяха зададени въпроси, свързани с появата на симптомите, давност на оплакванията, придружаващи заболявания, минали заболявания, фамилна обремененост, прием на медикаменти, оперативни интервенции и алергии.

Всички пациенти са информирани за състоянието им и възможните терапевтични методи, на които могат да бъдат подложени. Пациентите се запознават с възможните усложнения и нежелани реакции, подписват информирано съгласие за извършване на определената процедура.

#### **5.1.2. Лабораторни методи**

На всички пациенти бяха извършени следните лабораторни изследвания:

- пълна кръвна картина
- йонограма
- биохимия
- коагулационен статус
- туморни маркери
- урея и креатинин

При пациенти с нисък хемоглобин бе извършена хемотрансфузия, а при пациентите с нарушен коагулационен статус преливане на плазма. Предпроцедурно на част от пациентите бе извършена антибиотична профилактика.

## 5.2. Диагностични методи

### 5.2.1. Компютърна томография (КТ)

За определяне на стадия на болестта, както и за проследяване на заболяването, извършваме компютърна томография. Използвани бяха два компютърни томографа -128 срезоз с висока резолюция 4-измерен скенер Siemens Somatom Definition Dual Source и спирален компютърен томограф Siemens Spirit Somatom. Приложено е нативно и контрастно сканиране. При интравенозна апликация на контрастно вещество са извършени 3 или 2 фази на сканиране.



Фиг. 5 128 срезоз, 4-измерен компютърни томограф Siemens Somatom Definition Dual Source

Извършено е сканиране, започващо от купола на диафрагмите, включващо корем и в допълнение при някои пациенти и малък таз. Дебелината на среза е задължително под 5 mm/cot 0.6, скорост (flow) 4ml/s и 3D реконструкции в зависимост от насочеността. Сканирането е в късна артериална или венозна фаза (за по-добра оценка на чернодробния паренхим). При пациенти подложени на ППЕ и ТАЦЕ бе извършена и КТ

асистирана ангиография с 3D реконструкции за оценка на съдовата анатомия. При пациентите преминали ППЕ бяха извършени и обемни измервания на черния дроб.

Компютърната томография дава добра информативност при избор на стратегия и при изграждане на терапевтичен алгоритъм. Индикации за прилагане на КТ намерихме при пациенти с неясна причина за иктер, при пациенти с първично огнище и за търсене на прогресия на заболяването, както и за стадиране по М критерии.

Предпроцедурно и постпроцедурно КТ на корем извършихме при всички пациенти, които бяха подложени на ТАЦЕ и ППВЕ.

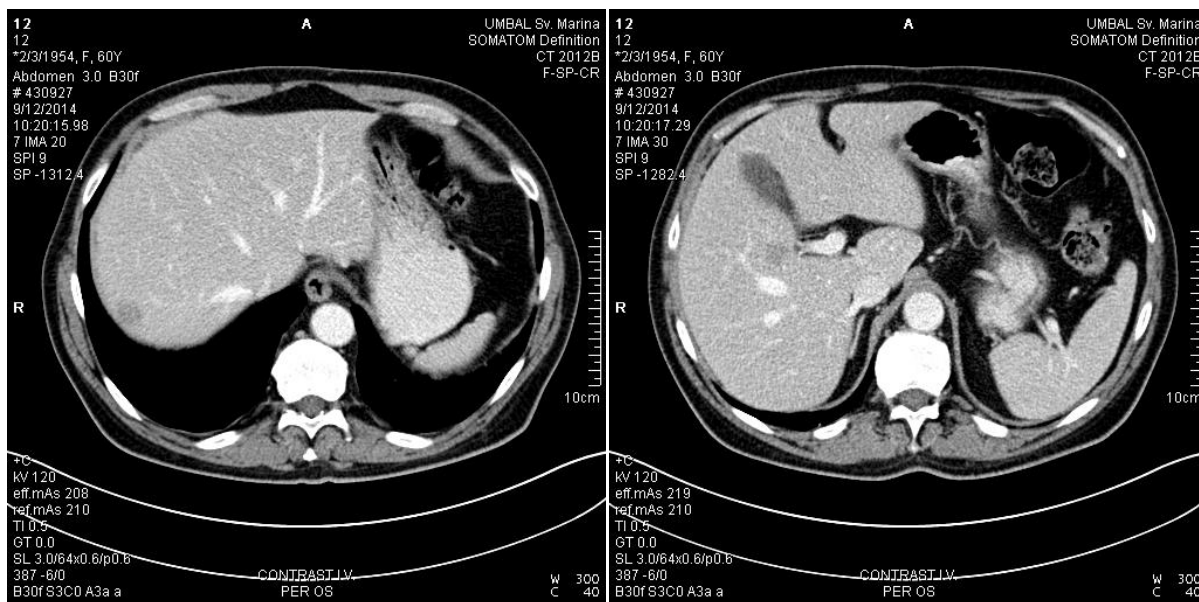
Противопоказания за извършване на КТ с контраст имаха 9 пациенти с механичен иктер (поради високи стойности на урея и креатинин или анамнеза за алергия към контрастните агенти).



Фиг.6 Компютърна томография на пациент с дилатирани интрахепатални жлъчни пътища

Използваме компютърна томография (КТ) в три фази за оценка на чернодробния паренхим и при диагностициране на НСС. Тази техника включва без контрастно (нативно) изследване, артериална (А) и портална (Р) фаза. Артериалната и порталната фаза са около 20 и 60 секунди от началото на инжектирането с автоматичен инжектор интравенозно и със скорост от 4 см/сек. Тази техника използва факта, че кръвоснабдяването на НСС е предимно от чернодробната артерия и има

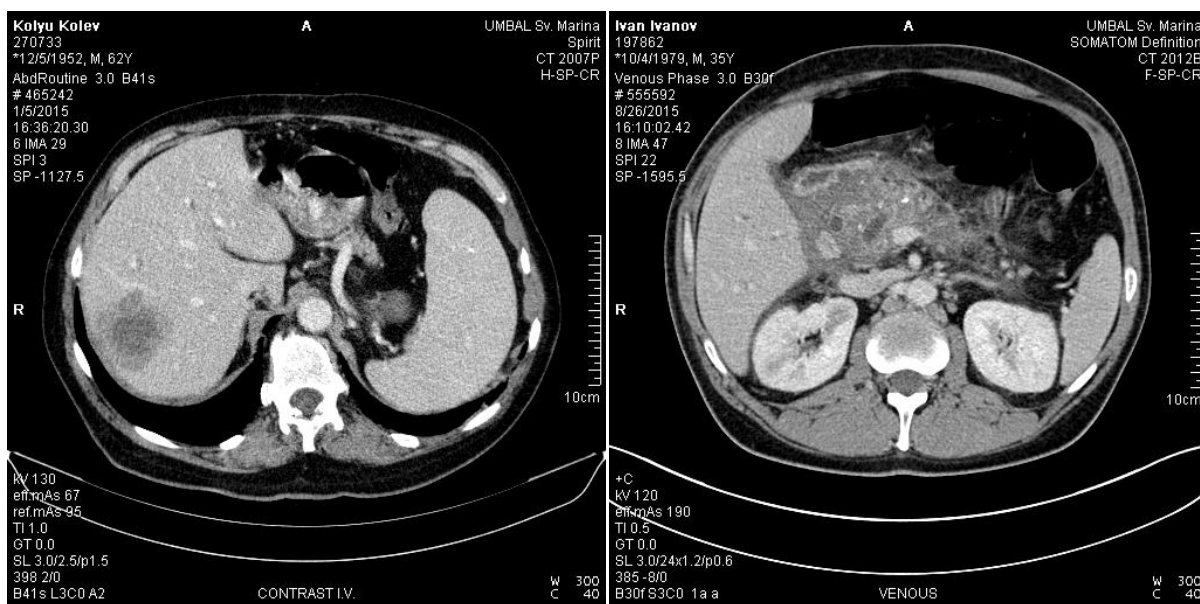
хиперваскуляризирана артериална структура. Следователно, НСС изглежда хиперденсен по време на артериалната фаза и относително хиподенсен по време на порталната фаза, което се дължи на контрастното отмиване. НСС-та с големи размери обикновено са с нехомогенна структура. Контрастната компютърна томография има чувствителност и специфичност съответно 71-80% и 80-96%, в сравнение с хистологията. СТ има предимството при откриване на екстрахепатално разпространение и точно стадиране на НСС.



Фиг.7 Компютърна томография на пациент с метастази

СТ използваме за откриване на чернодробни метастази. Това предпочитание е до голяма степен се дължи на двойното кръвоснабдяване на метастазите, в сравнение с нормалния чернодробен паренхим. По-голямата част от чернодробните метастази са хиповаскуляризирани (хиподенсни) в сравнение с околния паренхим. Ето защо на контрастната компютърна томография повечето лезии се появяват или хиподенсни, или изоденсни спрямо околния паренхим.





Фиг.8 Компютърна томография на пациент с туморна формация в черния дроб и туморна формация в главата на панкреаса

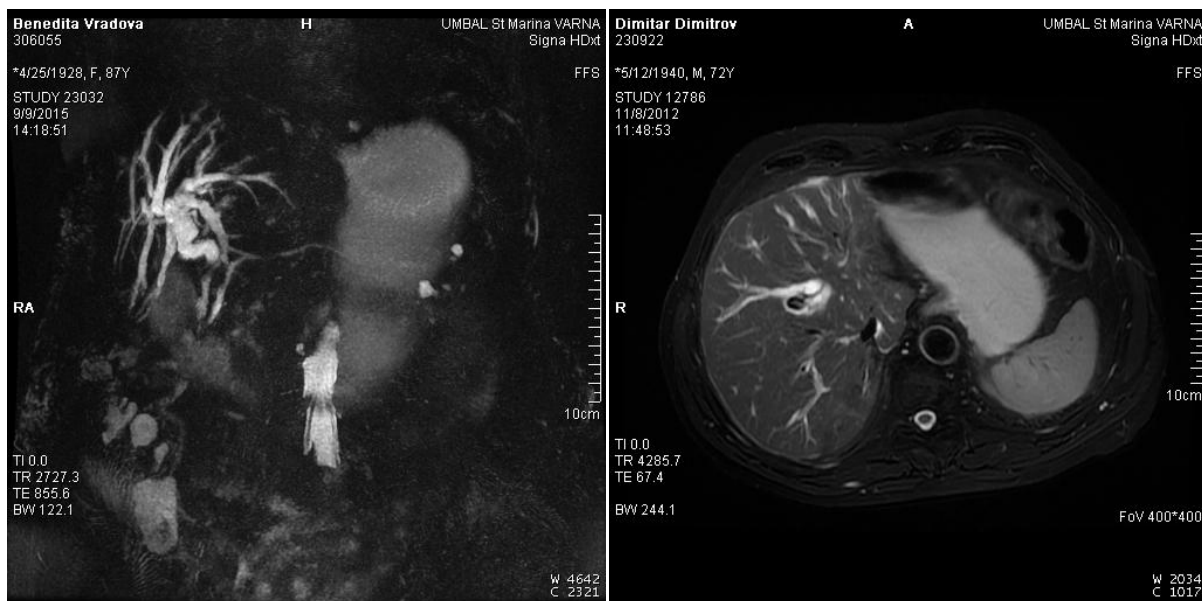
### 5.2.2. Ядрено-магнитен резонанс

В УМБАЛ „Св. Марина” функционират два апарата за магнитно-резонансна диагностика, със сила на магнитното поле 1.5Tesla и 3Tesla, оборудвани със сложен многофункционален софтуер. Индикация за приложение на метода е недостатъчната диагностична стойност на ехографията и компютърната томография. При част от пациентите, подложени на ПТХД, бе извършена ЯМР-МРХПГ за оценка на жлъчното дърво и за панорамен оглед на причината за обструкция (класификация по Бусмут), както и за определяне на стратегия за лечение.



Фиг.9 Ядрено-магнитен резонанс GE signa 1.5T

При магнитно-резонансното изследване е използван MRT – GE signa HDxt 1.5T. При всички пациенти, при които е извършен ядрено-магнитен резонанс, е прилаган стандартен T1 и T2 секвенции и ЯМР-протокол за горна коремна половина. Контрастната материя е инжектирана интравенозно рутинно при всички болни (5мол/кг) бавно 2-3мл/мин за период от 15мин.



*Фиг.10 MRCP показваща дилатирани жлъчни пътища с ниво на обструкцията в хилуса на черния дроб*

Магнитният резонанс при диагностика на НСС има променливи сигнали на T1 изображенията, той обикновено е хиперинтенсен на T2. Поради силната васкуларизация, НСС се усилва по време на артериалната фаза с гадолиний. В порталната фаза, НСС е обикновено изоинтенсен, в късната фаза НСС ще бъде хипоинтенсен, защото има отмиване на контрастна материя. Ако туморът е добре диференциран, той показва силен сигнал на T1 изображенията, което се дължи на отлагане на мазнини или гликопротеини, и следователно е изоинтенсен на T2 изображенията.

Рядко използваме ЯМР като основен метод при диагностицирането на чернодробни метастази. Използвали сме го като алтернативен образен метод при пациенти с противопоказания за КТ. ЯМР е също толкова чувствителен като КТ в откриването на чернодробни метастази.

Два са основни фактори, които ограничават широкото използване на ядрено-магнитен резонанс при заболяванията на черния дроб: технически фактори и фактори свързани с метални импланти. Техническите фактори включват артефакти от движението, респираторни, сърдечни движения и движения на червата, както и аортна пулсация. Тези проблеми са преодолими и могат да бъдат преодолені с използването на ултрабързи изображения, бобини и интралуминални и орган-специфични контрастни средства.

### **5.2.3. PET/CT**

Позитронно емисионен томограф/компютърен томограф се използва при по-голямата част от пациентите, с възможност за проследяване на заболяването и търсейки прогресия на основното заболяване. Този метод сме използвали предоперативно за определяне на стадия на болестния процес и с оглед на М критерия (бял дроб, кости, прешлени), и като предоперативно стадиране.

### **5.3.Интервенционални процедури при някои заболявания на черния дроб, панкреаса и екстрахепаталните жлъчни пътища (ЕХЖП)**

#### **5.3.1. Методи за отбременяване на жлъчното дърво при махеничен иктер.**

Голяма част от процедурите са извършени на рентгенова уредба „Ziehm Vision RFD”, разполагаща с 30см x 30см плосък панел детектор, широката област на оглед, с дължина 30см на страна, предоставя цялостна информация за всеки оператор, без да изкривява изображенията.



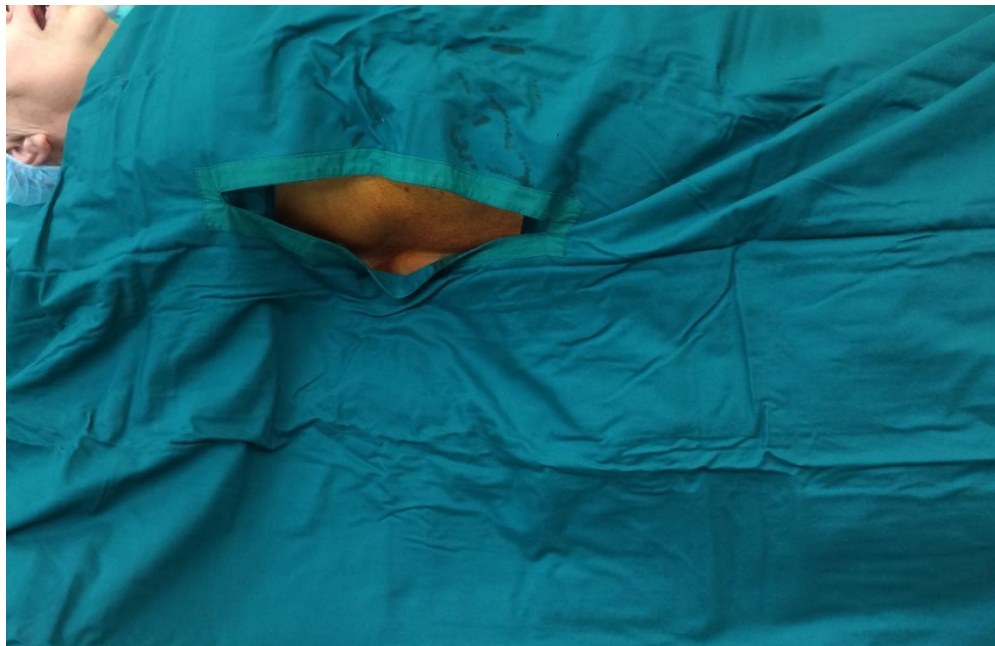
Фиг. 11 Рентгенова уредба тип C рамо Ziehm Vision RFD

Апарата има възможност за дигитална субтракционна ангиография( DSA) и картографиране (RoadMap). Рентгеновата уредба разполага с:

- импулсен генератор
- напреднало активно охлаждане за оптимална температура на генератора по време на процедурите
- ODD за оптимално качество на изображението, дори когато един обект се движи или е в периферията
- 165° орбитално въртене

- Рентгенова тръба с въртящ анод - 10° ъгъл на снопа
- Фокус малък/голям - 0,3/0,6мм

Пациентът се позиционира по гръб на операционната маса (рентгеннегативна), с отведена дясна ръка на 90° от тялото или в сгъната позиция, разположена под главата. Желателно е венозният път да е разположен на лявата ръка, с цел удобство за оператора при въвеждане на медикаменти интравенозно по време на интервенцията. Предварително операторът се запознава с образните изследвания на пациента (КТ, МРТ, ехография, ПЕТ-СТ). Почистването на пациента се извършва с йоден препарат от нивото над мамилите до симфизата и от лява средна аксиларна линия до дясна задна аксиларна линия. Стандартизирането в чистенето на пациента не е свързано с вида на дренаж (ляв или десен подход). Пациентът се покрива със стерилни чаршафи, а ултразвуковата сонда се поставя в стерилен маншон.



Фиг. 12 Позиция на болния и отграничаване на мястото за достъп

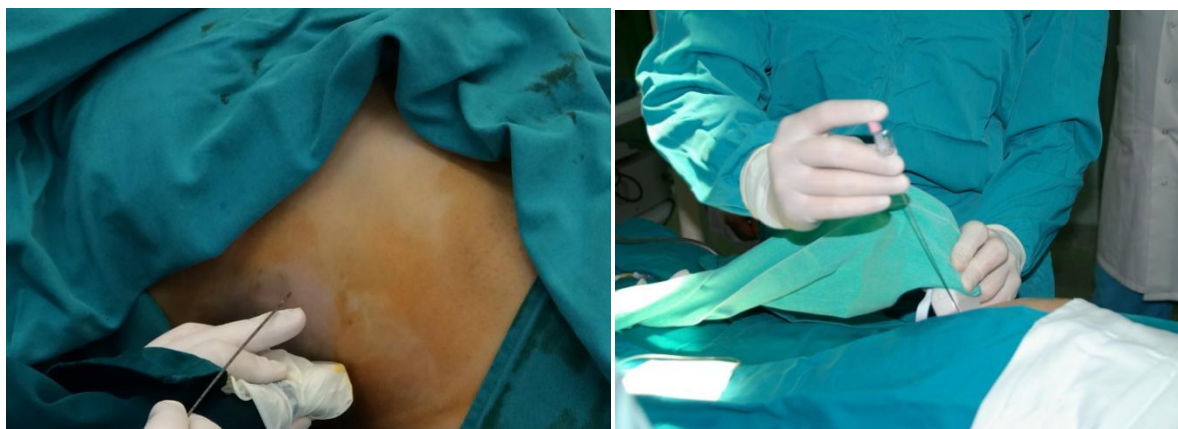
Стандартизиран метод за пункция на жлъчното дърво извършваме под ултразвуков контрол. Изпълнява се насочена В-mode ултразвукова диагностика на горен абдомен и се оценява чернодробният паренхим. Прилагаме цветен доплер за оценка на артериалната, венозната и порталната васкуларизация, с цел максимална сигурност и минимизиране риска от усложнения - основно кървене. Цветният доплер спомага за изграждането на ясна стратегия за прицелно въвеждане на иглата в подходящия



билиарен път. За по-добър контакт с кожата използваме стерилен гел или физиологичен серум.



Фиг. 13 Място на оператора и малък кожен разрез за пункционната игла



Фиг. 14 Въвеждане на иглата в междуребрието и разположение на сондата спрямо пункционната игла

Процедурата се извършва под локална анестезия (1% или 2% лидокаин) или под венозна анестезия при холецистостома, поради болковия синдром. Процедурите се извършват през средната аксиларна линия в дясно, обикновено в 9 междуребрие. Алтернативен подход със субкардиален или субксифоиден достъп се прилага само в случаи на изолирана дренаж и/или стентирание на жлъчното дърво на левия чернодробен лоб. Всички процедури се извършват под флуороскопия. Пункцията се извършва с помощта на набор инструменти съставен от: пункционна игла, водач 0.35'' инча и 6,7,8 и 10 Fr катетър с връх „пиг тейл“. За преодоляване на стенотични участъци от жлъчното дърво,

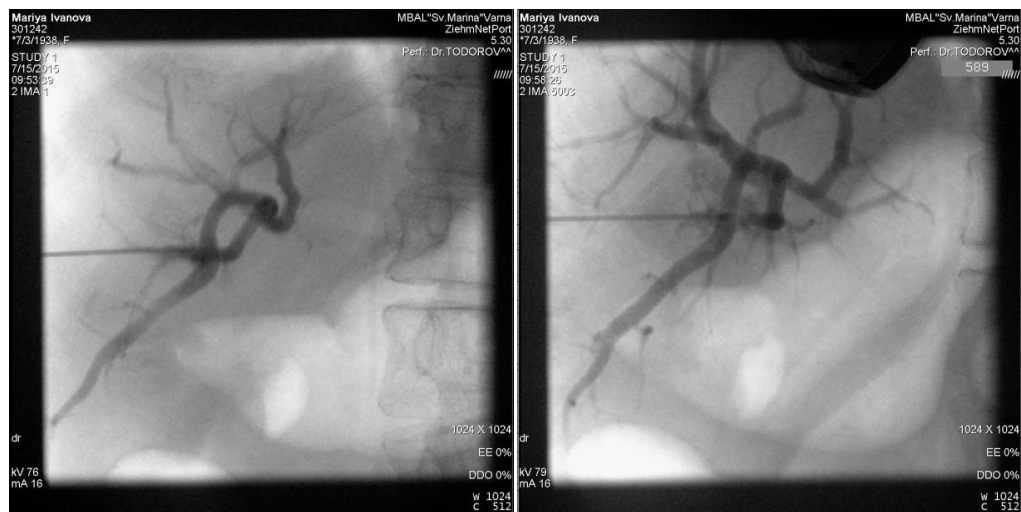
ние използваме набор включващ: пункционна игла, нископрофилен катетър (предназначен за навигиране перкутанно в жлъчното дърво). В по-голямата част от случаите използваме хидрофилни водачи, предназначени за манипулиране в жлъчните пътища, с цел преодоляване на стенотични участъци. Основна индикация за преодоляване на стенотични участъци бе преминаването на контрастна материя дистално от оклудирания участък. Решението, относно метода на декомпресия (дрениране) на жлъчното дърво, е взето по време на процедурата, в зависимост от анатомичните особености и клиничното състояние на пациента.



Фиг. 15 Пункция на десните интрахепатални жлъчни пътища. Контрастиране на жлъчното дърво. Пласиране на метален водач. Поставяне на дренажен катетър.



Фиг.16 Пункция на десните интрахепатални жлъчни пътища. Контрастиране на жлъчното дърво. Пласиране на метален водач. Поставяне на дренажен катетър





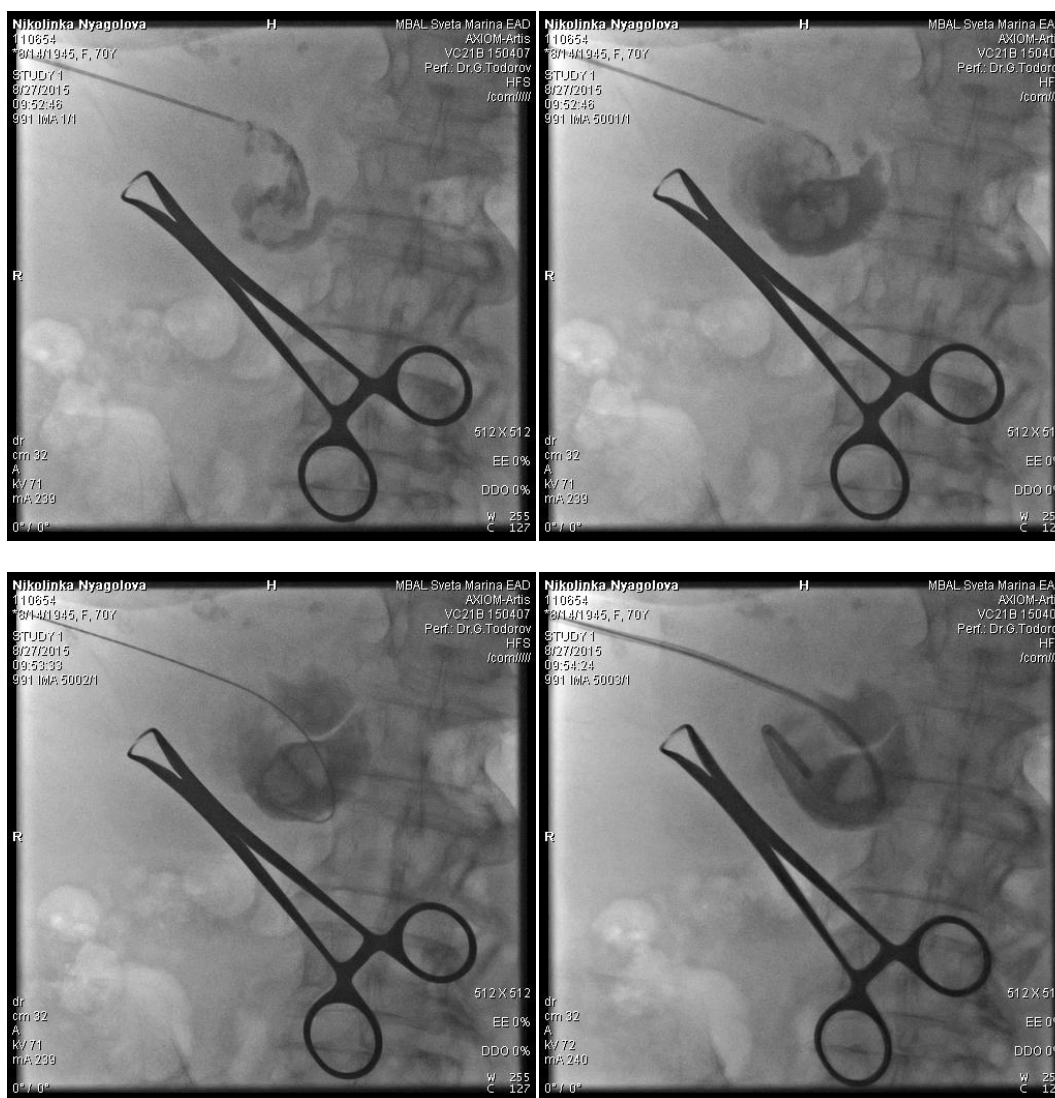


Фиг. 17 Пункция на десните интрахепатални жлъчни пътища. Контрастиране на жлъчното дърво. Пласиране на метален водач. Поставяне на дренажен катетър

Перкутанна трансхепатална холецистостомия извършихме при 5 пациенти, които бяха с ниски билиарни обструкции.



Фиг.18 Пунктиране на жлъчен мехур през чернодробния паренхим. Поставяне на холецистостомен катетър

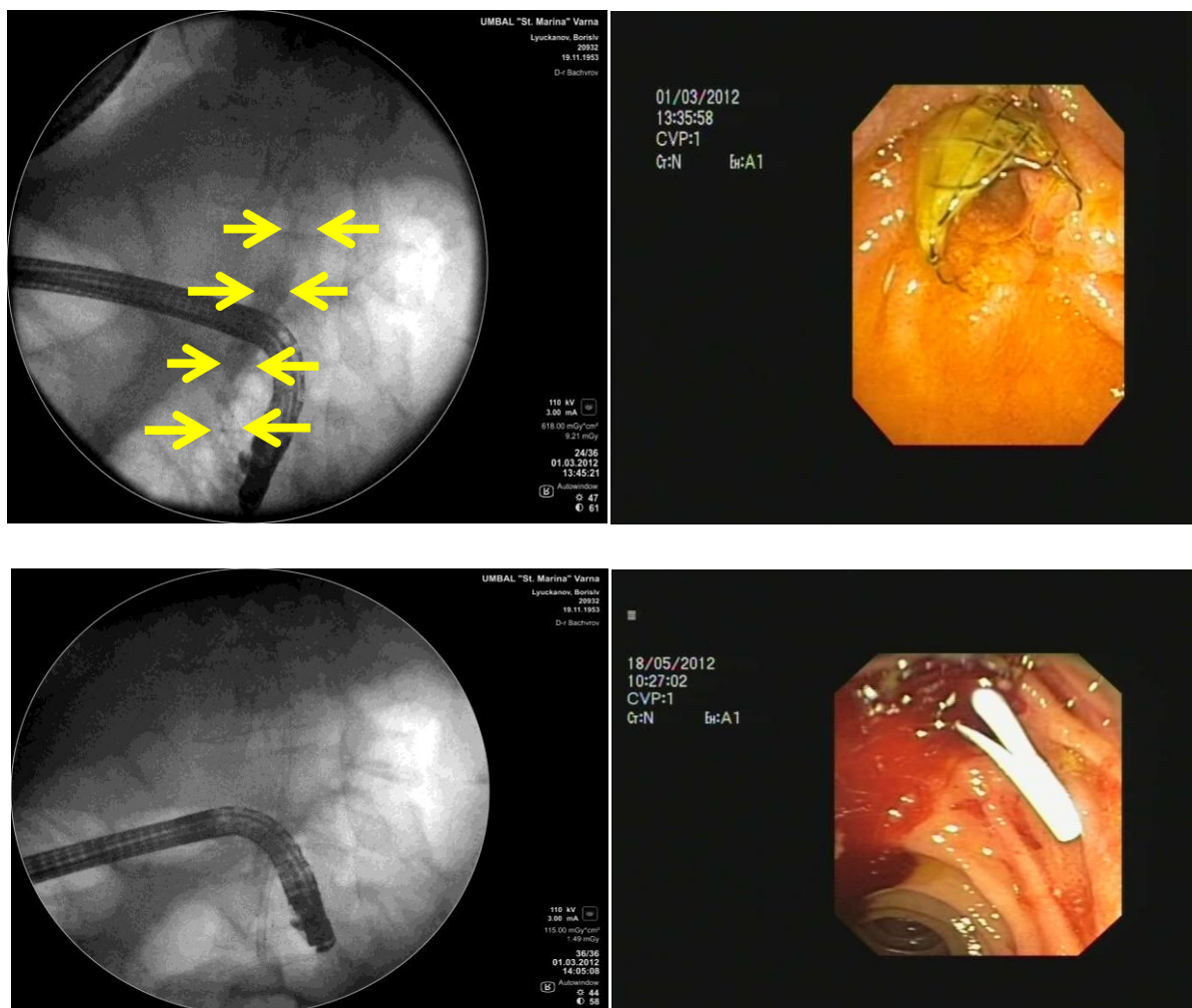


Фиг.19 Пунктиране на жлъчен мехур през чернодробния паренхим. Контастиране на жлъчния мехур. Пласиране на метален водач. Поставяне на холецистостомен катетър

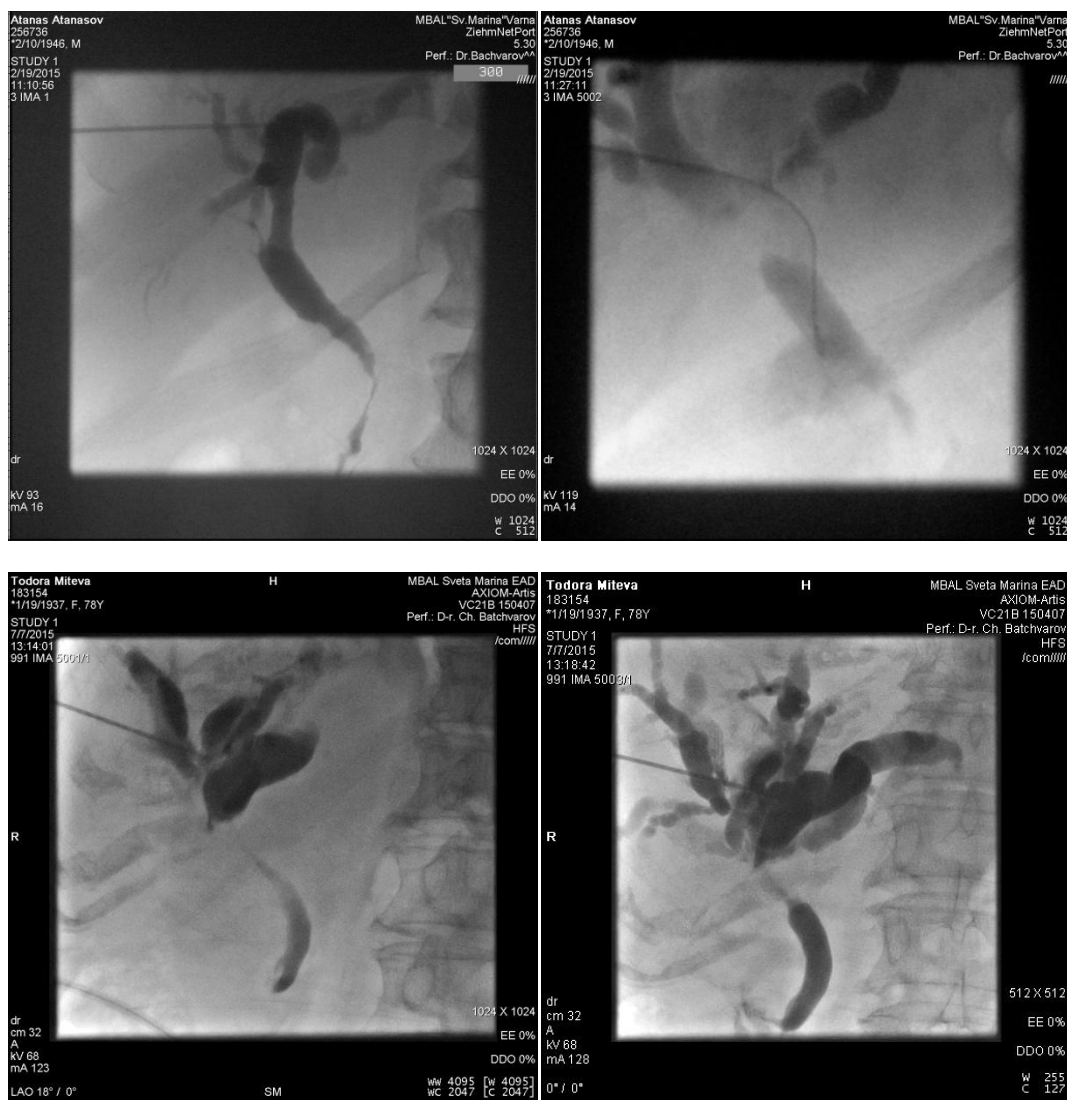
Стентиране на жлъчното дърво е извършено след поставяне на съдов интродюсер 6-8 Fr. От 2013г. използваме саморазгъващи се стентове Zilver 635 с различни дължини спрямо оклуцирания участък. Пластмасови стентове тип „двойна гъба” (double mushrooms) за перкутанно приложение поставихме само при един пациент. За външен билиарен дренаж са използвани дренажи със заключващ се връх и такива без заключващ се връх. За вътрешно - външно дрениране използвахме катетри на COOK със заключващ се връх дистално от папила Фатери.



Фиг.20 МРТ показващ малигнена обструкция на жлъчното дърво. Рентгеноскопия на перкутанно поставени два пластмасови стента



Фиг.21 Метален непокрит стент стент поставен ендоскопски с прорастване на туморната маса в лумена на стента. Поставяне на пластмасов стент в металния

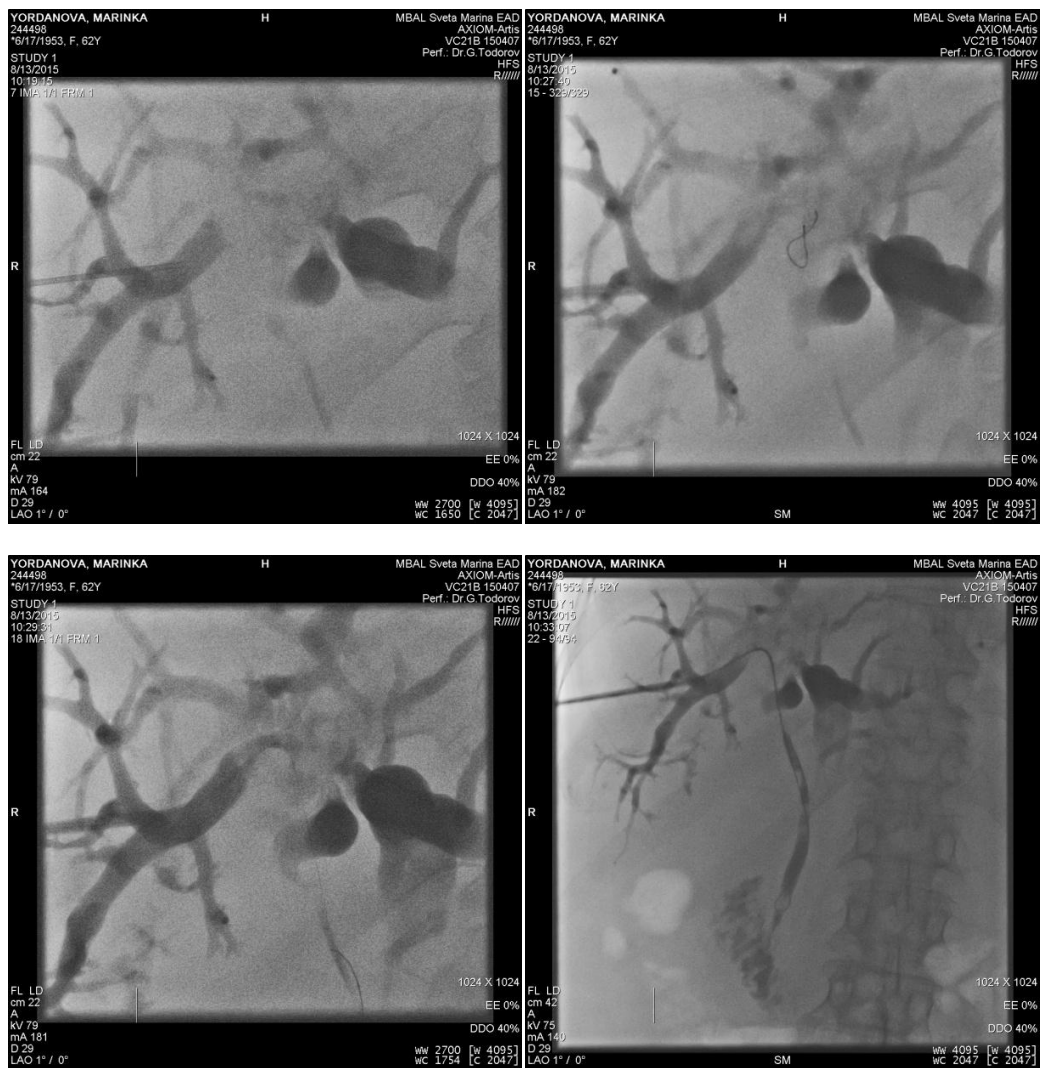


Фиг. 22 ПТХ с изобразяване на стенотичен участък от туморна маса

Катетрите бяха фиксирани върху кожата с оригиналните комплекти и допълнително с помощта на кожен шев. При част от пациентите, които бяха индицирани за вътрешен дренаж, но се установи ниска билиардна обструкция, ние извършихме метода „Рандеву“. След неуспешни опити за ендоскопско преодоляване на стенозата, се намериха индикации за приложение на Рандеву метод: 1) наличие на дистална малигнена или бенигна обструкция 2) неуспешен опит за ендоскопско стентирание – вътрешен билиарен дренаж. Този метод бе осъществен в колаборация с ендоскопски екип на Първа клиника по хирургия и бе осъществен при 14 пациенти.



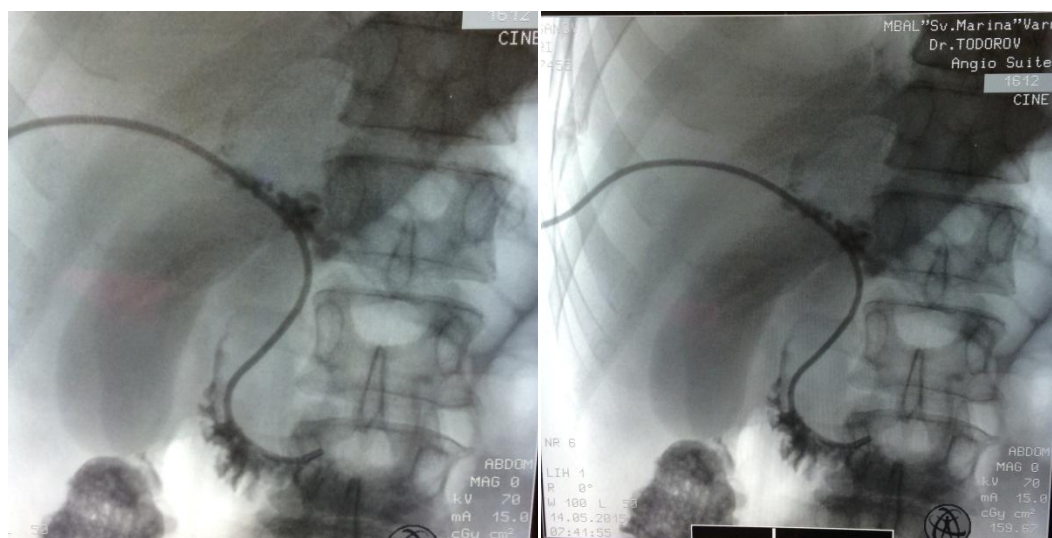
Фиг. 23 Перкутанна холангиография, показваща висока билиарна обструкция с частично пропускане на контрастната материя в холедох





Фиг. 24 Поставяне на 6 Fr перкутанен интродюсер и преминаване с водач и катетър в дуоденум. С цел поставяне на вътрешно-външен дренаж.

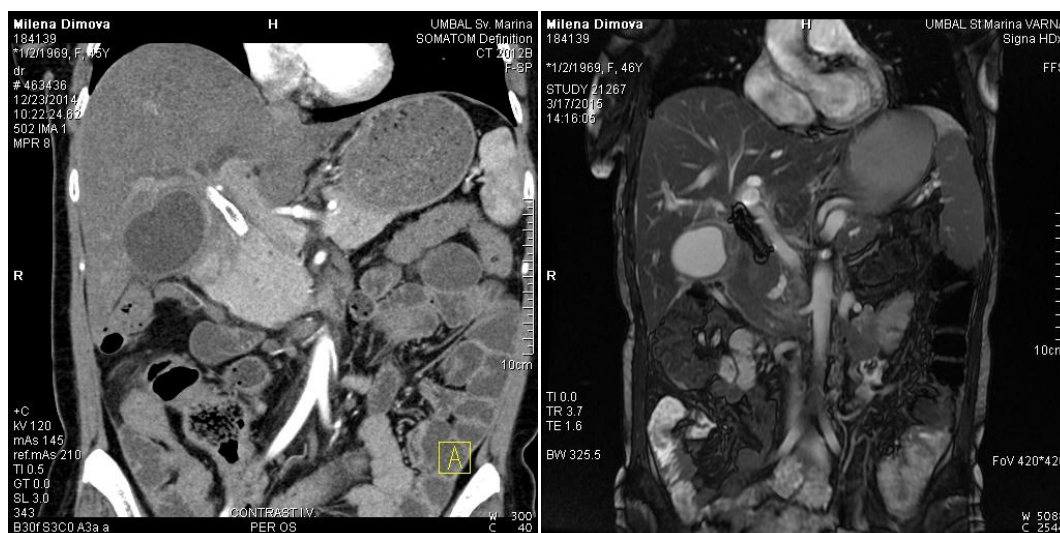
Ние поставяме перкутанно трансхепатално 6 Fr интродюсер в билиарното дърво, след което с помощта на коронарни и хидрофилни водачи преминаваме в дуоденума. По тях въвеждаме катетър 4-или 5 Fr, подменяме коронарния водач с водач 450см, тип „зебра” на СООК. Пациентът се поставя в ляво странично положение за въвеждане на ендоскопа. Ендоскопистът хваща долния край на водача с примка или биопсичен форцепс, докато рентгенологът държи водача на кожата. След успешното канюлиране и поставяне на стент, от ендоскописта се поставя външен дренаж с цел превенция и поспроцедурен контрол на 24-я час след манипулацията, след което външния дренаж се премахва.



Фиг.25 Поставен вътрешно-външен дренаж. Отворите на катетъра са разположени проксимално в хилуса на черния дроб и дистални отвори в дуоденум



Фиг. 26 Прогресия с инфилтрация на туморния процес в стента

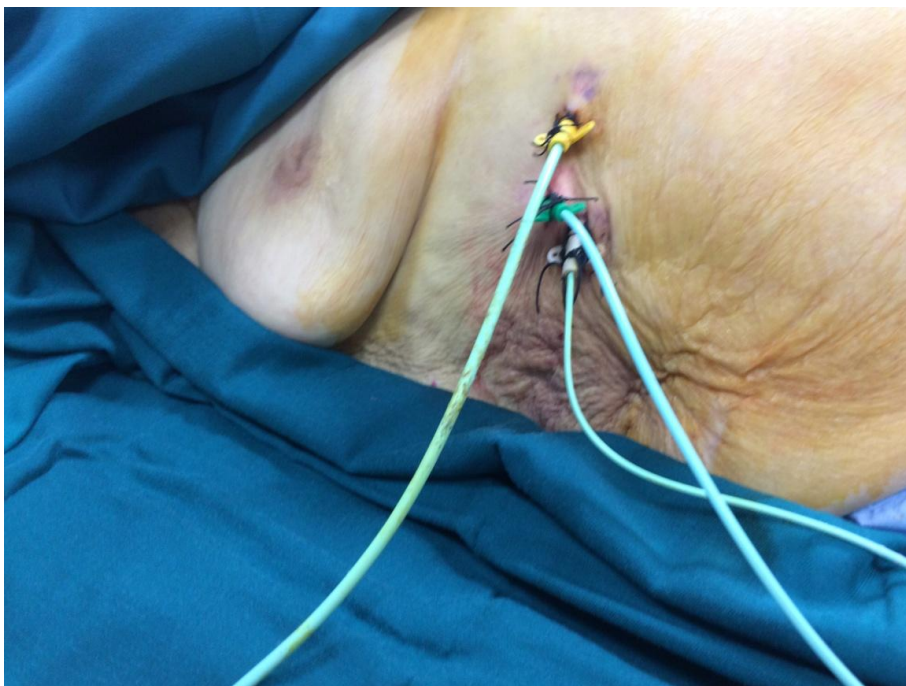


Фиг. 27 Поставен перкутанно саморазгъващ се метален стент – КТ и МРТ образ

От всички пациенти е взиман жлъчен секрет за цитология и антибиограма. Прилагането на аналгетици в първите 24 часа след процедурата също е стандарт. При пациенти със симптоми на холангит и/или билиарен дренаж е прилагано антибиотично лечение. При всички пациенти, преминали на перкутанна холангиография с цел превенция от последващ холангит, предизвикан от контрастната материя, бе извършена лаважна промивка с физиологичен серум на жлъчното дърво.



Фиг.28 Рандеву техника. Извършване на вътрешно-външен дренаж и последващо рандеву с поставяне на метален стент.



Фиг.29 Външни дренажи на различни сегменти поради сепарация на жлъчното дърво

За извършване на ендоскопския етап от Рандеву метода е използван дуоденоскоп на Olympus, заедно с ендоскопска полипектомична примка за извеждане през устата на пациента на поставения перкутано метален водач. В последствие, по този метален водач се извършва въвеждането на металния стент, чрез който се осъществява вътрешния билиарен дренаж. Не са намерени противопоказания за приложение на Рандеву метода.





Фиг. 30 *Ендоскопска апаратура*

### **5.3.2. Ангиографска апаратура и конвенционална ангиогрфаия за извършване на TAXE**

Използван е ангиографски апарат моноплан Siemens Artis Zee, снабден с работна станция Леонардо, с многофункционален софтуер и възможност за 3D реконструкции. Ангиографската апаратура има възможност за дигитална субтракционна ангиография (DSA) и картографиране (RoadMap). Използваме метода при пациенти подложени на ПТЦ и TAXE. Внимателно бе оценена анатомията и бяха съпоставени с 3D образите от компютърната ангиогрфаия.



Фиг. 31 *Ангиографски апарат Siemens Artis Zee*

При 12 пациенти не намерихме противопоказания за извършване на TAXE, пациентите бяха внимателно разгледани като клинични случай и бяха насочени от онкологичната комисия към болницата за провеждане на трансартериална хемоемболизация.

Всички пациенти преминаха КТ изследване в три фази (нативна, артериална и венозни фаза) в рамките на един месец преди сесията на TAXE. Аксиалните параметри на сканиране са както следва: напрежение на тръбата 120 кВ, колимация 16x1.5 мм, матрица 512x512, ротационно време 0,75 сек., стъпка (pitch) 0,93, FOV 40 см, дебелина на среза 5 мм. Подготовката на пациента за TAXE включва: никаква храна или напитка след полунощ в нощта преди процедурата; ако приемат никакви медикаменти, то в деня на процедура, те трябва да се приемат само с една малка глътка вода; периферен венозен достъп трябва да бъде поставен преди процедурата. Наблюдението на пациента по време на процедурата трябва да включва - следене на кръвно налягане, ЕКГ мониториране и хидратация с интравенозно приложение на 150-300 мл/ч нормален физиологичен разтвор, както и прилагането на антиеметични медикаменти.

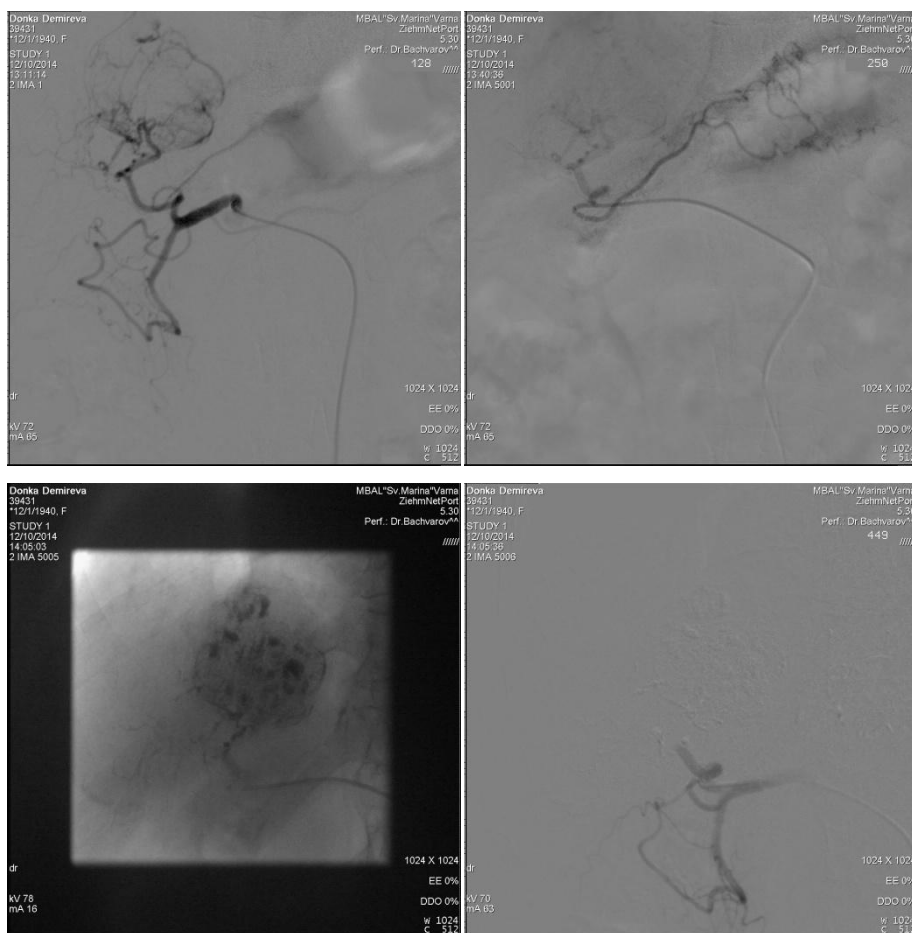
Количеството на липидол емулсия за инжектиране е доказано, че е свързано с размера на тумора. В рандомизирано контролирано проучване се предполага, че дозата трябва да бъде около 2-3 пъти на диаметъра на тумора (2-3 мл на см) в случаи на силно кръвоснабден тумор и 1 мл/см за лезии с лошо артериално кръвоснабдяване. Ние следвахме този протокол за емболизация според размера на тумора. TAXE се извършва под местна упойка, чрез стандартен трансфеморален достъп и въвеждането на артериален интродюсер 5, 6 или 7 Fg във феморалната артерия. При един случай използвахме брахиален достъп, поради анатомични особености на съдовата система. След това се въвежда флексибилен 0.014 инча или 0.035 инча „J” водач и се позиционира 5Fg пигтайл ( кобра, кука, или вертебрален) катетър в низходящата аорта. Извършва се аортография с автоматична спринцовка (30-40мл контрастна материя със средна скорост 10мл/сек), за да се оцени анатомията на висцералните съдове, както и ако има никаква съдова патология (усуканост, атероматозни плаки, стенози или оклузии). С въвеждането на мултидигитален КТ с MIP и 3D обработка на образите, ангиографската оценка не е задължителна. МДКТ дава възможно да се получи панорамен оглед на абдоминалната аорта.



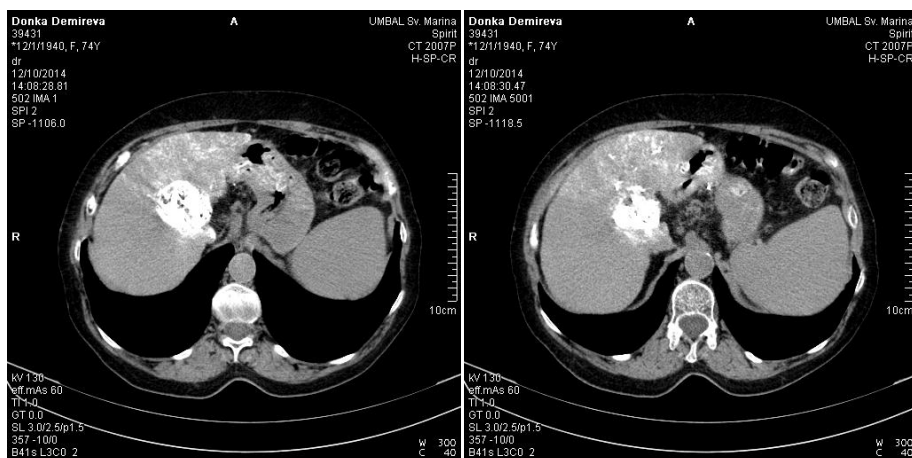
Фиг.32 Подготовка и позициониране на пациент за TAXE. Поставяне на артериален интродюсер.

Извършва се селективно мезентериална ангиография за оценка на всички варианти на хранещите съдове на черния дроб (аксесорни артерии или доблиращи съдова за черния дроб). Селективна катеризация на трункус целиакус за оценка на нормалните съдове, както и за варианти на самостоятелната чернодробна артерия. Последваща селективна ангиография на лявата чернодробна артерия се прави, за да се оценят клоновете за сегменти II, III, IVa и IVb или аксесорна стомашна артерия. Селективно се контрастира и дясната чернодробна артерия и се оценяват съдове за сегменти I, V, VI, VII и VIII, и supraduodenal, retroduodenal, retroportal артериите. При всяко впръскване се използва 5-10мл контрастна материя и се извършва в реално време скопията или DSA. След това се подменя 9 см интродюсер с 45 см интродюсер за по-добра стабилност на водещата система в аортата. TAXE може да се извърши със селективна или супеселективна катеризация на чернодробните сегменти или на хранещите съдове (фийдарите) на НСС-то. Това дава възможност да се ограничи попадане на емболизационен материал в околната тъкан и последващото ѝ увреждане. Прилагането на микрокатетри намалява риска от спазъм и осигурява антеграден кръвоток, което подобрява доставка на емболични материали, когато се инжектира през 1-2 мл луер лок спринцовки. Микрокатетърът трябва да попадне във всички хранещи тумора съдове, ако не може селективно да се достигне до най-малкият съд, може да се извърши емболизация на по-проксимален клон. Процедурата има за цел да се постигне прекратяване на артериалния кръвен поток към лезията, което ще забави растежа на тумора и дава възможност да се увеличи времето за контакт на лекарството с туморната

тъкан. Целта е деваскуларизация на туморната тъкан, като при изваждането на микрокатетъра се внимава да не попадне емболизационна съставка, както в останалите клонове на хепаталната артерия, така и в аортата.

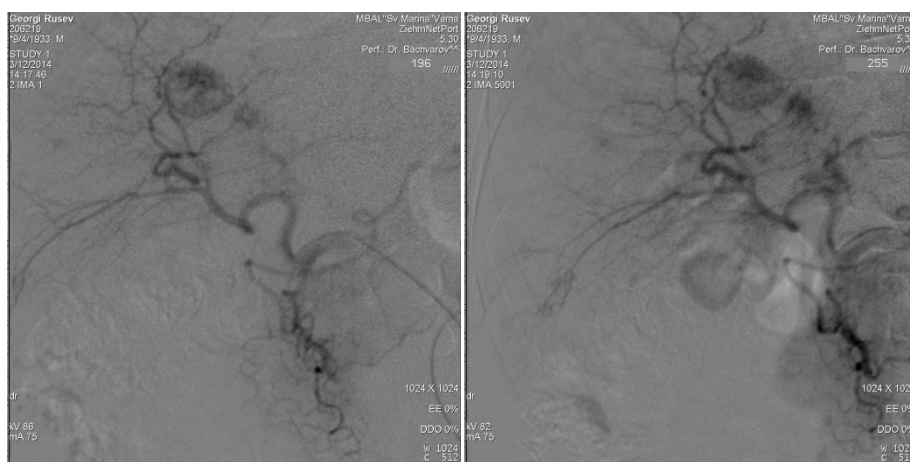


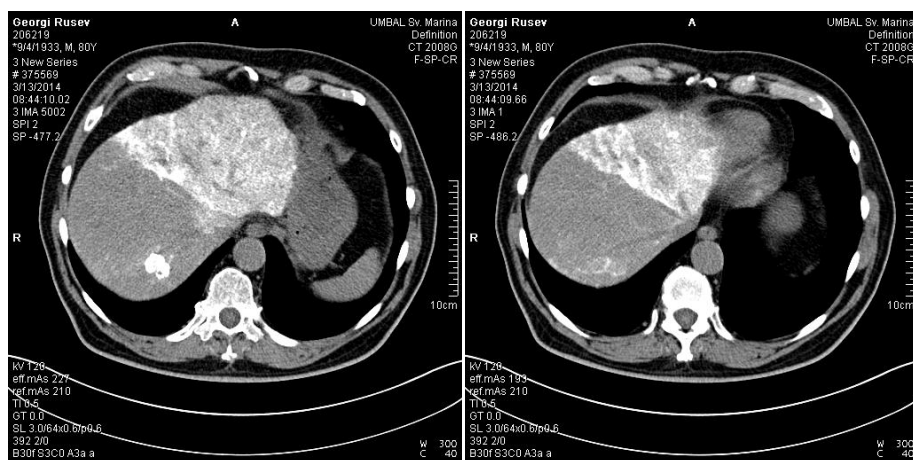
Фиг.33 Суперселективна ДСА на хранещ клон на ХЦЦ. Емболизация и контролна ДСА, показваща липса на артериален кръвоток в хранещите съдове.



Фиг.34. Нативен КТ след емболизацията, показваща задръжка на емболизационен материал в туморния нодул.

След като микрокатетърът е разположен в хранещия съд, смес от доксорубицин хидрохлорид (Adriamycin) и йодирано масло (Липиодол) бавно се инжектира през катетъра. Сместа от йодирано масло и доксорубицин хидрохлорид се получава чрез енергично изпомпване на разтвора от 10 до 20 пъти между две спринцовки, взаимосвързани с трипътен спирателен кран. Дозите на адриамицин и липиодол бяха определени въз основа на размера и съдовете на тумора, въпреки че ние ограничаваме максималните дози на адриамицин и липиодол за една сесия на TAXE до 70 мг. Емболизиращата микстура се състои от доксорубицин 50 мг (1 мг/кг тегло, максимална 60мг), цисплатин 100 мг, 10 мл йод-съдържащи нейонни контрастни вещества и 20ml на йодирано масло (липиодол). Това количество емулсия е идеално за лезии по-големи от 5см. Когато лезията показва пълно насищане с липиодол или ако е имало рефлукс на емулсия в нормални клонове, допълнително инжектиране не се извършва. След прилагането на липиодол се използва 1-2 мм в диаметър порест гел (спонгостан) частици (Gelitaspon) или 150-250 PVA частици. Инжектирането на емболичната емулсия при емболизация се извършва в реално време (флуороскопия), за да се избегне рефлукс на инжектирания материал. Когато потокът се забави значително до стагнация, емболизацията се спира за известно време, за да се даде възможност за възстановяване на потока. Тогава емболизация е възстановена до постигане на пълно запушване на хранещите съдове.

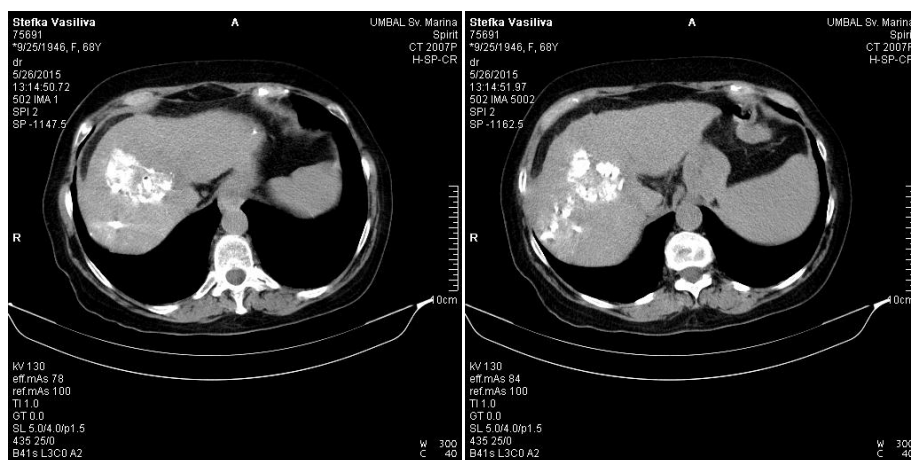




Фиг.35 Суперселективна ДСА на хранещ клон на ХЦЦ. Емболизация и нативен КТ след емболизацията, показваща задръжка на емболизационен материал в туморния нодул.

Всички пациенти, следпроцедурно след извеждането от ангиографската зала, бяха подложени на нативно КТ изследване на абдомен. Извършва се внимателен оглед за равномерно натрупване на емболизационен материал в туморната тъкан и целенасочено се оглеждат останалите висцерални съдове за рефлуксен емболизационен материал. Проследяващ КТ се извършва 4-6 седмици след ТАХЕ за оценка на туморната маса – некроза, липса на артериално усилване.





Фиг.36 Суперселективна ДСА на хранец клон на ХЦЦ. Емболизация и контролна ДСА, показваща липса на артериален кръвоток в хранеците съдове. Нативен КТ след емболизацията, показваща задръжка на емболизационен материал в туморния нодул.

### 5.3.3. Термоаблация под ултразвуков контрол

Ехографаията има голямо предимство пред другите образни методи в интервенционалната рентгенология при заболяванията на хепато-билиарната систем. Тя е евтин, безвреден, с добра чувствителност и специфичност метод, широко застъпен и приложим при интервенционалните процедури върху черния дроб. В нашето проучване за период от 5 години използвахме ултразукова апаратура „SonoScape S6”, която е снабдена със следните функции:

- преносим апарат, оборудван и със специализиран статив на колела
- 2 активни порта за трансдюсери
- прогресивно сканиране и широкоъгълна матрица с висока резолюция
- експортиране и импортиране на резултатите от изследванията през мрежата (LAN и DICOM) и външни USB устройства
- В (2D), 2B, 4B + синхронизиран ЕКГ канал
- М/анатомичен М, цветен М
- цветен доплер (CFM)
- мощен доплер (PDI), дирекционален мощен доплер (DPDI)
- тъканен доплер (TDI)



- пулсов доплер (PW), високоскоростен пулсов доплер ( HPRF), постоянно вълнов доплер (CW)
- режим на тъканно-хармонично изображение THI (Tissue Harmonic Image)
- Compound imaging режим на пресичащи се лъчи - образ без артефакти
- ATFR (Adaptive Tissue Flash Rejection) цифров динамичен филтър за отстраняване на артефактите в режим на цветно картиране



Фиг.37 Ултразвуков апарат

Апаратурата е снабдена с два вида сонди – линеарен L741 и конвексен C344.



Фиг.38 Трансдюсер C344 - Мултичестотен конвексен трансдюсер за абдоминални изследвания и АГ с честота 5.0 -2.0 MHz. Трансдюсер L741- Мултичестотен линеарен трансдюсер за съдови изследвания и малки органи и с честота 10.0 -5.0 MHz



Ултразуковата техника използвахме:

- при пациенти подложени на ПТЦ и бе използвана „Free Hands” техника за насочване на иглата от билиарния сет. В голяма част от случаите използвахме доплерови режим за ясно разграничаване и за оценка на съдовете, както и за намаляване на риска от кървене;
- за извършване на РФА при всички пациенти;
- за въвеждане на интродюсера в порталната система при ПВЕ, както и за оценка на чернодробния паренхим;
- при част от пациентите подложени на ТАХЕ, поради хабитуса и за по-безопасен метод използвахме ултразукова диагностика за поставяне на артериалния интродюсер, както и за оценка на чернодробния паренхим.

Термоаблацията започва с предоперативна оценка и преглед на образните изследвания - нативен и постконтрастен СТ или MR, ПЕТ-КТ. Пациентът се преглежда амбулаторно с ултразукова диагностика за оценка на видимостта и до колко са достъпни за перкутанна термоаблация посочените лезии. Тези изследвания дават възможност за определяне на броя и размера на туморите и връзката им с околните структури, както и васкуларизацията им, жлъчните пътища, жлъчния мехур, отстоянието от диафрагмата и червата. Пациентите се считат за потенциални кандидати за РФА, ако имат по-малко от пет туморни лезии, всяка по-малка от 5 см в диаметър и няма доказателства за екстрахепатални тумори и метастази. Ние третираме метастатични тумори от рак на дебелото черво, панкреаса, гърдата, стомаха, както и метастатични невроендокринни тумори. Всеки вид тумор, изолиран в черния дроб, който отговаря на нашите критерии, може да бъде лекуван чрез радиофреквентна аблация.



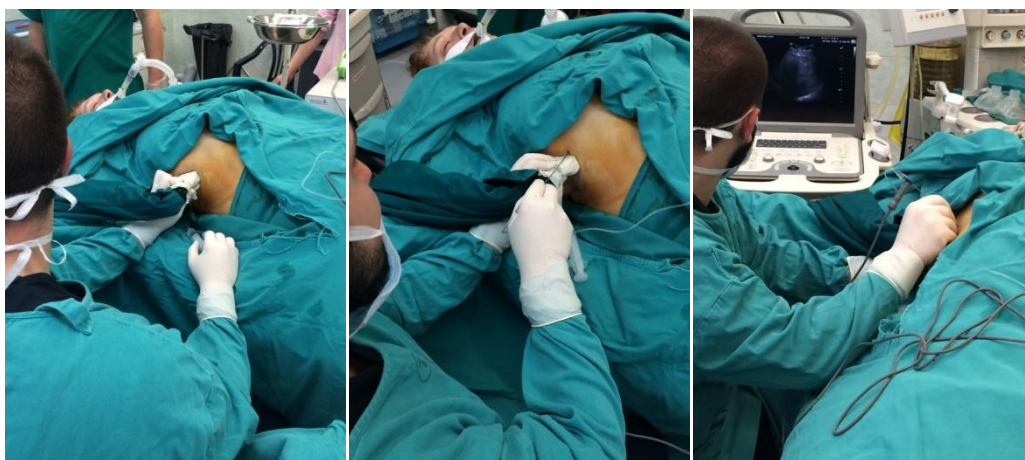
Фиг.39 Радиофреквентния генератор

Туморите в близост до жизненоважни структури изискват внимателна преценка. Ние открихме, че за третирането с аблация на тумори, повърхностно разположени - субкапсуларно, в близост до жлъчния мехур или в непосредствена близост до порталните съдове, ще доведе до болка постпроцедурно, в сравнение с тумори разположени дълбоко в чернодробния паренхим. Аблация на тумор, прилежащ към диафрагмата, ще предизвика преходни болки в дясното рамо, като болката може да бъде тежка и да продължи няколко месеца. Аблирането на тумор, в съседство на стената на жлъчния мехур, може да доведе до развитието на холецистит със симптоми, продължаващи 2-3 седмици. Туморите в непосредствена близост до големи съдове могат да бъдат трудни за цялостно отстраняване, защото притокът на кръв в съда охлажда тъканта и може да не позволи достатъчно висока температура за достигане на некроза. От съществено значение е възможността за предизвикване на топлинна некроза на чревна бримка в съседство.



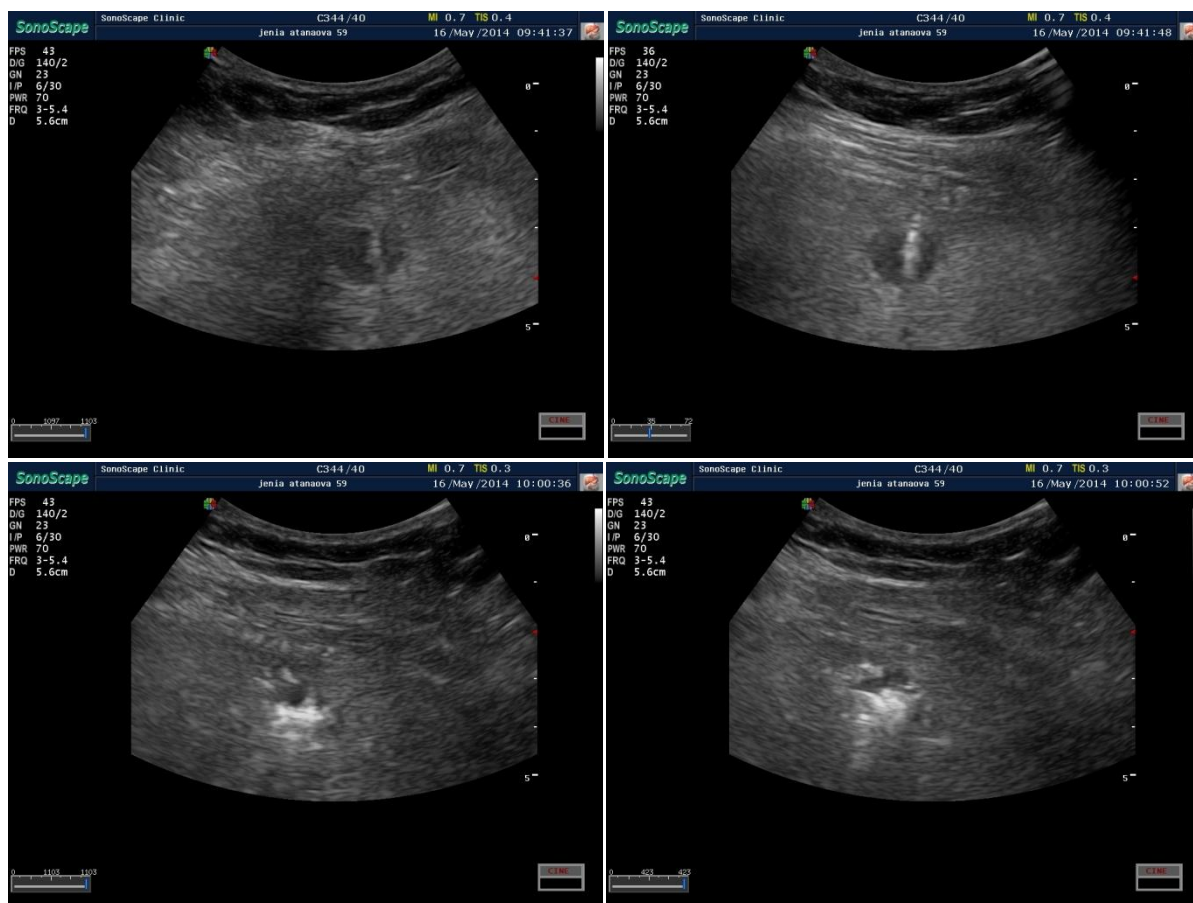
Фиг.40 Позициониране на болния, подготовка на оператора за извършване на РФА

Пациентите се приемат 1 ден преди процедурата и им се извършват съответните кръвни изследвания. Всички пациенти подписват писмено информирано съгласие преди процедурата. Ние използваме техника Berchtold ELEKTROTOM HiTT® 106 за извършване на РФА на чернодробни лезии. С тази техника заземяване се постига чрез поставяне на подложка на гърба или бедрата на пациента. Перкутанна аблация се изпълнява с потискане на съзнанието, използвайки се комбинация от интравенозно мидазолам и фентанил. Потискането на съзнанието обикновено е достатъчно за перкутания подход. В нашите случаи ние използваме или пълна интубационна анестезия или само венозна анестезия с ларенгиална маска. Страната, от която се планира да се въведе аблационната игла, се инжектира подкожно с 1% или 2 % лидокаин. За лезии, разположени в десния лоб, се предпочита междуребрен достъп през дясна срединна аксиларна линия. За лезии, разположени в левия лоб, най-често се използва подребрен или субкисфоилен подход.



Фиг.41 *Позиция на оператора и въвеждане на иглата*

Електродът се въвежда през минимален разрез на кожата, достатъчен за да се въведе върхът на иглата и внимателно да се позиционира в центъра на тумора под УЗ контрол. За да се избегне туморна десеминация, броят на пункциите и многократното преместване на електрода трябва да бъдат сведени до минимум. При РФА използваме следния протокол: при площ на лезията от 3 см в диаметър – 105°C за 14.5 минути, 4 см - 110°C за 14 минути и при 5 см площ - 110°C в продължение на 7 минути. Цели се коагулационна некроза на туморната тъка, както и на най-малко 1 см от околните тъкани (тъканен марш). На върха на иглата се измерва непрекъснато местната тъканна температура. Тъканния импеданс се следи на електронен дисплей на генератора. Инфузионната помпа се използва за непрекъснато въвеждане на студен физиологичен разтвор в лумена на иглата, със скорост достатъчна за поддържане на оптимална температура на върха. По време на РФА постоянно се следи и се коригира напрежението на подавания ток, с цел да не се покачва съпротивлението до максимални нива. Ехогенността дава информация за коагулация на тъканите от получените микромехурчета азот. Интрапроцедурната ефективност от аблацията се оценява по площта на ехогенност. Тя постепенно се увеличава по размер с времето на аблация и достига до размери, покриващи цялата туморна маса и създаваща тъканен марш.



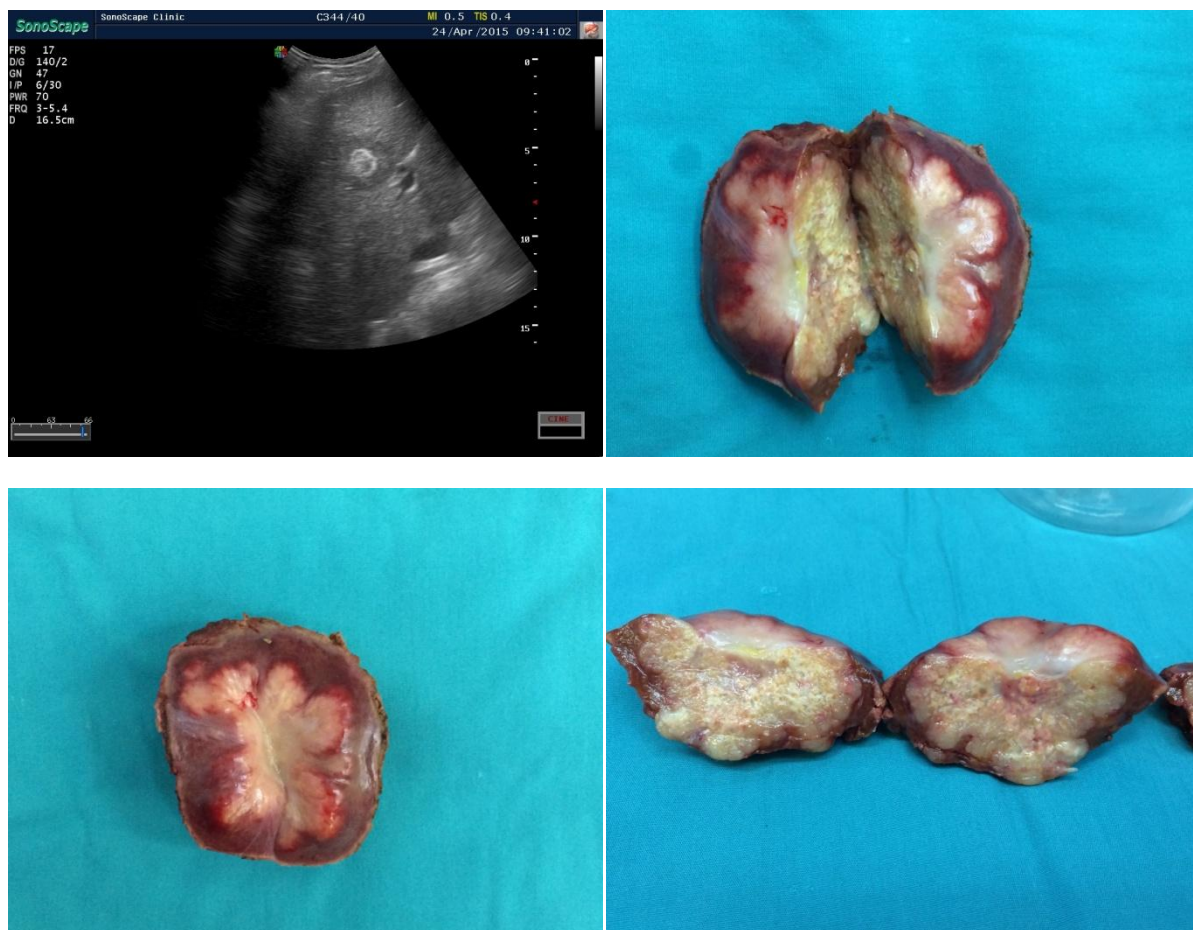
Фиг.42 Въвеждане на иглата в туморния център и извършване на термоаблация

Веднага след приключване на процедурата и преди транспортиране на пациента до отделението, ние въвеждаме венозно антиеметик. След това се дават интравенозно обезболяване с аналгин, ако е необходимо. Тези лекарства обикновено са достатъчни, за да се обезболят пациента през следващите 3-4 часа, за което време страничните ефекти на аблацията обикновено са намалели до поносими нива. След процедурата, пациентът се наблюдава една нощ преди изписването на следващия ден. Късната ефективност на РФА се оценява чрез трифазен КТ, който се извършва от 1 месец до 3 месеца след процедурата и след това контролно на всеки 6 месеца. Всеки пациент периодично през 6 месеца се подлага на ехографски преглед, включващ и цветен доплер, за да се оцени туморната некроза – деваскуларизация на туморната тъкан и неговата периферия.





Фиг.43 Ехогрфаски образ на етап от РФА



Фиг.44 Контролна ехогрфаия след 6 месеца показваща прогресия след РФА. Метастазектомия на лезия преминала РФА.

### 5.3.4.Предоперативна портална емболизация

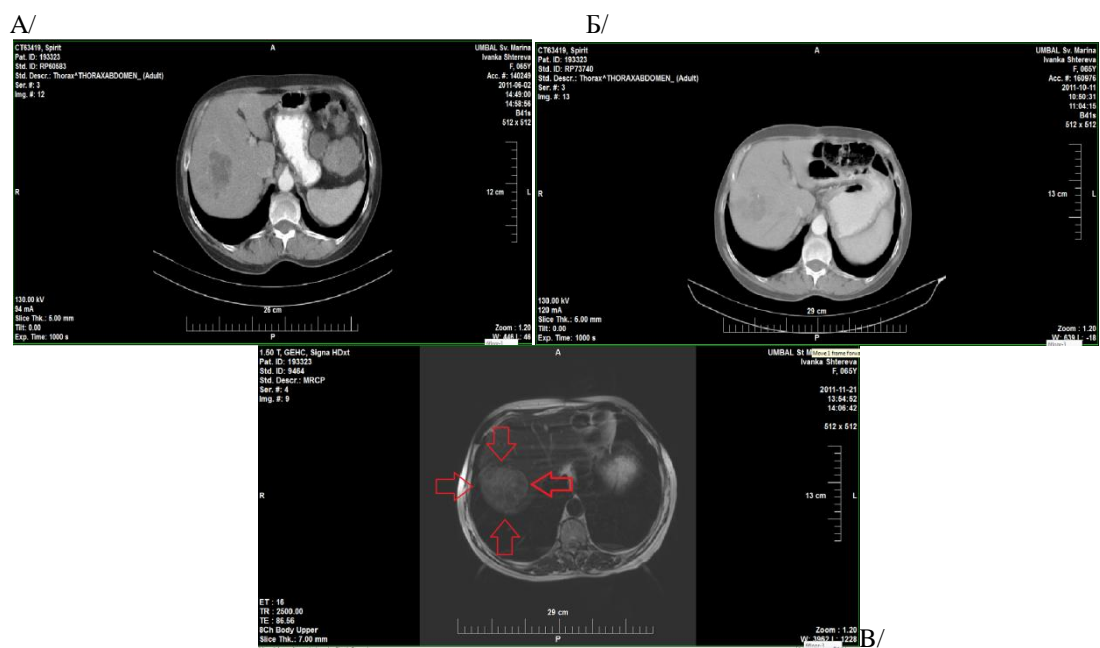
Преди да бъде извършена ППЕ се сменя пълна анамнеза. Ние също така извършваме необходимите лабораторни изследвания, включващи пълна кръвна картина, протромбиново време, стойности на общия билирубин, показатели за чернодробната функция, урея, креатинин. Преди ППЕ всеки пациент подписва информирано съгласие. В деня на процедурата профилактично се прилагат интравенозно антибиотици (цефазолин, цефтриаксон) за предотвратяване на жлъчен сепсис. Ние извършваме процедурата с местна упойка (1% лидокаин) и интравенозно прилагани успокоителни (мидазолам, фентанил цитрат), които позволяват на пациента да остане в съзнание. Ултразвуковата диагностика на черния дроб се извършва, за да се определи най-добрият маршрут за достъп в порталната система. След цялостно почистване на оперативното поле, на пациента под УЗ контрол се поставя интродюсер. Ние използвахме ипсилатерален достъп и при двамата пациента. Процедурата се извършва под флуороскопия и ДСА. Ипсилатералният подход (достъп през частта на черния дроб, която ще бъде подложена на резекция) се извършва с 22G Chiba игла, която се поставя в клон на ипсилатералния десен портален клон. Използваме техника на Seldinger за поставяне на 6-F съдов интродюсер. Портографията се извършва директно през съдовия интродюсер за цялостна оценка на порталната система. Предно задна, коса и краниокаудална проекция са препоръчителни за изобразяване на порталната анатомия. За десните колонове (сегменти V-VIII), ние използваме 5-Fr прав и вертебрален катетър и 0.035- или 0.038-инчови водачи. Катетърът 5-Fr е избран за по-лесна манипулация в десните портални клонове, предвид на големия ъгъл на полето при ипсилатералния подход. Селективното попадане в таргетните колонове е с цел да не се увредят левите чернодробни сегменти. PVA частици в границите от 300 до 500 микрона са използвани за емболизация. Размерът на частиците е избран, така че да не запушва катетрите. Емболизация се извършва до застои или пълна стаза на емболичния агент.

**СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА:** Докладваме случай от нашата практика за жена на 65 години, която постъпва в клиниката по ГЕ по повод слабост и лесна уморемост. Образни и морфологични данни за Са на колон транзверзум и чернодробна метастаза в десния лоб.

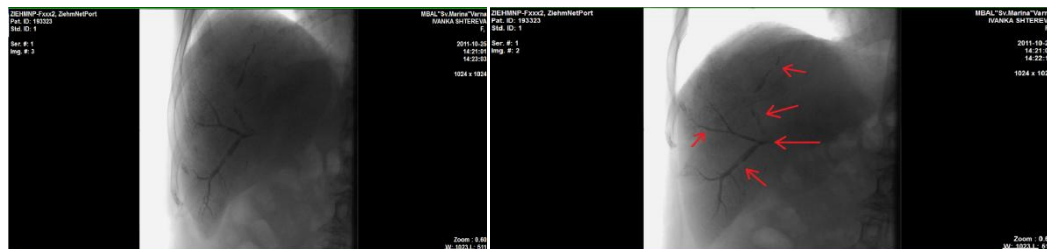
Параклинични изследвания: Hb-111; Hct-0.379; Eг-4.6; Leu- 5,1; Tr-336;

Взе се решение за оперативно лечение. При лапаротомията се намери Ту формация на ректум с размери 8x8 см. Извърши се интраоперативна ехография на черния дроб за оценка на чернодробните метастази. Установи се голяма метастаза изхождаща от 8-ми сегмент и обхващаща 7-мия и 4а сегмент. При ехографския оглед на левия лоб не бяха установени чернодробни метастази. Извърши се предна резекция на ректума с разширена лимфна дисекция D3 латерално, като пасажът се възстанови посредством термино-терминална коло-ректо анастомоза. От хистологичния препарат се установи умерено диференциран аденокарцином на дебелото черво pT3N1MxG2. Пациентката бе подложена на неoadювантна химиотерапия с протокол от онко-комитет за 6 курса по програма FOLFIRI + Бевацизумаб 5мг/кг, Таваграстим. След повторни образни и лабораторни изследвания пациентка бе предложена за портална емболизация. Под ехографски и скопичен контрол се направи достъп през левия хепатален път - представи се порталната анатомия на левия черnodробен дял. Последва ипсилатерална пункция на десностранный клонове на порталната система и емболизация с Липиодол. Извърши се контролен КТ след края на процедурата. След 40 дена пациентката постъпи за радикална хепатектомия. По предварителен план чернодробната резекция трябваше да се състои в дясна разширена (3 секторектомия) с достатъчен остатъчен чернодробен обем. След проведената химиотерапия и рестадиране според RECIST критерии се взе решение за ПВЕ, довело до релативна хипертрофия. Допълнително от аргумента, че процесът ще прогресира и ще се наложи ререзекция, ние решихме да предприемем голяма чернодробна хирургия. Извърши се резекция на целия 8-ми сегмент и частична на 7-ми, 6-ти, 5-ти и 4-ти сегмент, както и пристенна резекция на средна и дясна хепатална вена и възстановяването им със съдов шев. За оценка се направи интраоперативен доплер ехография. Извърши се R0 резекция с 2-3 см резекционни граници, със запазен кръвоток и билиарен дренаж.

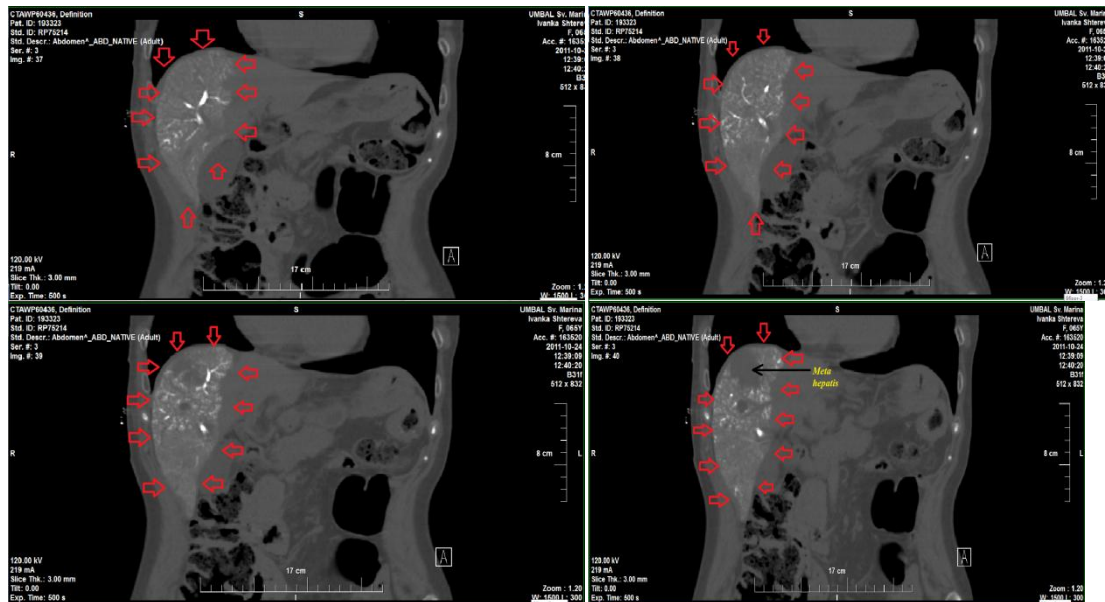




**Фиг.45** А/СТ образ на метастазата преди неадювантната химиотерапия.  
 Б/СТ образ на метастазата след неадювантната химиотерапия  
 В/ЯМР образ на метастазата след неадювантната химиотерапия



**Фиг.46** X-ray образ на черния дроб по време на емболизацията. С червените стрелки е показано изпълването на дясната портална вена и нейните разклонения с Липиодол



**Фиг.47** СТ образ на черния дроб на същия ден след емболизацията. С червените стрелки е показано изпълването на дясната портална вена и нейните разклонения с Липиодол.

## 5.4.Инструментариум

При част от пациентите, поради това че не беше установена хистлогичната верификация на туморния процес, се извърши биопсия под УЗ- или КТ- контрол, ендоскопска биопсия на папила Фатери или ендоскопска УЗ диагностика с биопсия на панкреас. Използвани бяха три вида биопсични техники:

- Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ)
- Режеща биопсия (Tru-cut)
- Щипкова биопсия (ендоскопски насочена)

Използвана бе техника на Селдингер под УЗ контрол за поставяне на дренажните катетри при манипулациите за отбременяване на жлъчното дърво. Селдингерова техника се използва за поставянето на интродюсера, както в артерия феморалис при ТАЦЕ, така и за поставяне на интродюсера в порталното дърво.

Използвани са интродюсери, водачи, диагностични катетри, дренажни катетри, стентове, емболизационни агенти и игли за аблация.

**Интродюсери** (дезилета): 4Fr, 5Fr, 6Fr, 7Fr, 8Fr, 9Fr (френч) интродюсери с дължина 11см и 45см при поставяне на стентове на жлъчното дърво и при TAXE. Стандартни пункционни игли и игли 0.18G с ехопозитивен връх при пункция на билиарните съдове.

**Водачи:** 0.008”, 0.010”, 0.14”, 0.18”, 0.25”, 0.35” (инча) с дължини 45см, 190см, 250см 400см, както с нормално покритие, така и хидрофилни.

**Катетри:** 4Fr, 5Fr, 6Fr и за вътресъдова диагностика – Straight, Vertebral, Curve, Simmon, Cobra.

**Дренажни катетри:** 6Fr, 7Fr, 8Fr, 10Fr с дължина 45см, 60см и вътрешно-външни дренажни катетри с дължина 90см, форма тип „свинска опашка” (Pig Tail).

**Стентове:** Използвани бяха стентове за перкутанно и ендоскопски поставяне. Използвани бяха саморазгъващи се стентове с диаметър 8мм, 10мм и дължина 6см и 8см. Пластмасовите стентове бяха с дължина 6см и диаметър 6мм.

**Емболизиращи агенти:** Използвани бяха геласпон, липиодол, спирали тип Торнадо, PVA. Контрастни агенти - Ултравист 370мг и Йомерон 400мг.

**Игли за аблация:** използвани бяха игли с вътрешен лумен за охлаждане и връх за аблация - 2 см.

**Контрастни вещества:** При извършване на интервенционалните процедури с С-рамо и ангиографския апарат, използвахме не-йонен контраст Ultravist 370 и Iomeron 350 и 400, с цел контрастиране на билиарната система. Посочените контрастни средства се използват за контрастно усилване при КТ, DSA, артериография, флебография, за въвеждане перорално или вътрелуменно в телесни кухини. Контрастните средства се отделят от човешкото тяло чрез бъбречната филтрация, което налага да се дозира до 1,5г йод на 1кг телесно тегло, а при пациенти с бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, възрастни пациенти и увредени пациенти - да се прилагат в минимални дози. При вътрелуменното прилагане, както и при перкутанно, така и при ЕРХПГ, могат да се повишат панкреатичните ензими, което може да доведе до панкреатит. Внимателно извършваме преценка на съотношението риск/полза при пациенти с анамнеза за алергии към някои от съставките на контрастните вещества, с хипертироидизъм (Базедова болест). Контрастните вещества имат  $T_{1/2}$  - 3 мин полуживот в екстрацелуларното пространство. За 30 мин 18% се отделя чрез бъбреците, а до първия ден (24 часа) до 95% от контрастното вещество се е отделя. При прилагането му интралуменно контрастът попада в чревна лигавица и около 40% се отделя след дефекация, а останалите преминават в кръвообращението. Контрастите се разпределят бързо, както при интралуменното си приложение, така и при вътресъдовото си приложение и са добре видими благодарение на контрастната си съставка – трийодираната изофтална киселина, която е свързана с йод, като последният абсорбира рентгеновите лъчи и това дава добра видимост при рентгеново изследване.

**Анестезия:** Беше използвана локална анестезия с Лидокаин 1% и 2%, венозна анестезия с Пропофол и пълна интубационна анестезия.

## 6. Статистически метод

Статистическият анализ бе извършен посредством различни статистически методи за графичен анализ, табличен анализ и сравнителен анализ. С приложените статистически методи изчислихме специфичността, чувствителността и точността на използваните диагностични и интервенционни процедури върху хепато-билиарната система.

$$\text{Специфичност} = \frac{(\text{истински негативни})}{(\text{истински негативни}) + (\text{истински позитивни})}$$

$$\text{Чувствителност} = \frac{(\text{истински позитивни})}{(\text{истински позитивни}) + (\text{фалшиво позитивни})}$$

$$\text{Точност} = \frac{(\text{истински позитивни}) + (\text{истински негативни})}{(\text{истински негативни}) + (\text{фалшиво позитивни}) + (\text{фалшиво негативни}) + (\text{истински негативни})}$$

**Фиг. 48** Формули за изчисляване на статистическите параметри специфичност, чувствителност и точност.

## 7. Резултати

### 7.1.Образни методи

#### 7.1.1. Компютърна томография

На КТ бяха диагностицирани 247 пациенти с онкологично заболяване, като при 212 болни бе установена чрез хистологична верификация злокачествен процес. При 9 пациенти не бе извършена компютърна томография с контрастно усилване поради установените високи стойности на урея, креатинин и анамнеза алергии. Тези 9 пациенти преминаха ЯМР.

	ПТЦ	ТАЦЕ	РФА	ПВЕ
<b>Мета хепатис</b>	32	0	37	2
<b>НСС</b>	51	11	0	0
<b>ССА</b>	42	1	0	0
<b>Карцином на панкреас</b>	27	0	0	0
<b>Лимфни възли</b>	2	0	0	0
<b>Карцином на Папила Фатери</b>	7	0	0	0
<b>Общо:</b>	161	12	37	2

**Табл.1** Разпределение на болните по пато-хистологична верификация преминали КТ с контрастно усилване

#### 7.1.2. Ядрено-магнитен резонанс

Извършихме на 39 болни МРТ, като при 37 болни се доказа патохистологично злокачествен процес.

	ПТЦ	ТАЦЕ	РФА	ПВЕ
<b>Мета хепатис</b>	4	0	0	2
<b>НСС</b>	9	0	0	0
<b>ССА</b>	15	0	0	0
<b>Карцином на панкреас</b>	7	0	0	0
<b>Лимфни възли</b>	0	0	0	0
<b>Карцином на Папила Фатери</b>	0	0	0	0
<b>Общо:</b>	35	0	0	2

**Табл.2** Разпределение на болните по пато-хистологична верификация преминали ЯМР

	КТ с контрастна метерия	МРТ
<b>Чувствителност</b>	85%	94%
<b>Специфичност</b>		

**Табл.3** Сравнителна анализ на чувствителността и специфичността на Компютърната Томография и МРТ

	КТ с контрастна метерия	МРТ
<b>Брой пациенти с мета хепатис</b>	71	6
<b>Чувствителност</b>	85% (60 от 71)	100% (6 от 6)
<b>Специфичност</b>	86% (61 от 71)	100% (6 от 6)

**Табл.4** Сравнителна анализ на чувствителността и специфичността на Компютърната Томография и МРТ

	КТ с контрастна метерия	MPT
<b>Брой пациенти с НСС</b>	62	9
<b>Чувствителност</b>	84% (52 от 62)	100% (9 от 9)
<b>Специфичност</b>	94% (58 от 62)	100% (9 от 9)

**Табл.5** Сравнителна анализ на чувствителността и специфичността на Компютърната Томография и MPT

	КТ с контрастна метерия	MPT
<b>Брой пациенти с ССА</b>	43	15
<b>Чувствителност</b>	75% (32 от 43)	94% (14 от 15)
<b>Специфичност</b>	89 % (38 от 43)	94% (14 от 15)

**Табл.6** Сравнителна анализ на чувствителността и специфичността на Компютърната Томография и MPT

	КТ с контрастна метерия	MPT
<b>Брой пациенти с карцином на панкреаса</b>	27	7
<b>Чувствителност</b>	97% (26 от 27)	100% (7 от 7)
<b>Специфичност</b>	80% (21 от 27)	100% (7 от 7)

**Табл.7** Сравнителна анализ на чувствителността и специфичността на Компютърната Томография и MPT

## 7.2.Отбременяване на жлъчното дърво при махеничен иктер

За перкутанен дренаж бяха индицирани 188 болни, като само при 170 болни се извърши дрениране на жлъчното дърво. Пациентите, на които не успяхме да извършим дренаж, бяха пациенти с недилатирани жлъчни пътища. При 11 пациенти предпроцедурно поставихме асцитен дренаж и на следващ етап извършихме ПТХ дренаж.

Разпределение на пациентите преминали дренаж според вида причинител	
Мета хепатис	33 (19,4 %)
НСС	51 (30%)
ССА	47 (27,6%)
Карцином на панкреас	29 (17%)
Лимфни възли	2 (1,1%)
Карцином на Папила Фатери	8 (4,7%)
Общо:	170

Табл.8 Разпределение на болните според вида злокачествен процес.

Асцитен дренаж поставихме в десен долен коремен фланг, като използвахме УЗ за маркиране на пункционното място. Дренажните катетри бяха с размер 7 и 8 Fr. Не отчетохме усложнения след асцитния дренаж.

Разпределение на пациентите според вида дренаж	
Външен дренаж	133 (78,2%)
Вътрешно - външен дренаж	12 (7%)
Вътрешен дренаж /Стентирание перкутанно	4 (2,3%)
Рандеву метод	14 (8,2%)
Холецистостома	7 (4,1%)

Табл.9 Разпределение на болните според вид дренаж

От преминалите 170 пациенти, с външен дренаж са 133 пациенти (78,8%), с вътрешно - външен дренаж са 12 пациенти (7%), стентирание перкутанно при 4-ма пациенти (2,3%), рандеву извършихме при 14 пациенти (8.2%) и при 7 пациенти (4,1%) извършихме холецистостомия.

Разпределение според достъпа	
Десен достъп	162 (95.2%)
Ляв достъп	5 (2,9%)
Комбиниран	3 (1,7%)

Табл.10 Разпределение на болните според вида достъп за дренаж



При 3-ма пациенти поставихме перкутанно (1,7%) саморазгъващи се метални стентове и при 1 пациент (0,5%) пластмасов тип „гъба”. И двата вида стентове бяха поставени под УЗ контрол, флуороскопия и RoadMap. Пациентите бяха под местна анестезия със седация. Профилактично приложихме антибиотично лечение (метронидазол) 24 часа преди манипулацията и постпроцедурно до 48-72 часа. При 3-ма пациенти (1,7%) се поставиха метални стентове едноетапно, а при един пациент (0,5%) се постави пластмасивия стент. При един от пациентите с метален стент след една година се наложи да се постави перкутанно пластмасов стент в металния стент, поради прогресия на заболяването.

Усложнения	
Репозициониране до 7 дена	14 (8,2%)
Фебрилитет	11 (6,4%)
Хемобилиа	9 (5,2%)
Фистуализиране	5 (2,9%)
Панкреатит/холангит	2 (1,1%)
Перитонит	3 (1,7%)
Подмяна поради запушване	7 (4,1%)
Смъртност до 48 час	1 (0,5%)

**Табл.11** Честота на усложненията след извършване на перкутанен дренаж

При 14 пациенти (8,2%) се наложи репозициониране на дренажния катетър поради миграцията на дрена. При 9 пациенти (5,2%) отчетохме хемобилиа, при която не беше необходимо преливане на кръв. При един пациент с холецистостомата се установи перфорация с прогресия до перитонит, а при 2-ма пациенти с ПТХД се разви локален перитонит. При 6-ма пациенти от 7 пациенти (85,7%) с холецистостомата използвахме седация с потискането на съзнанието поради болков синдром.

За перкутанен дренаж използвахме дренажи тип „пиг тейл” с 8 отвора на върха. Размерите, които използвахме, са 6, 7, 8, и 10 Fr. Дренажите бяха със заключващи се и незаклучващи се на върхове. При всички пациенти с репозиция на дрена (14 пациенти) сме използвали дренаж с незаклюващ се връх. Установихме, че при 4 от 5 пациенти имаме фистуализиране по хода на дрена при използването на 10 Fr дренаж и при 1 пациент с 8 Fr.

Установихме, че има зависимост между успеваемостта на поставянето на вътрешно външен дренаж и причинителят. При пациента с метастази на черния дроб, ХЦК имаме

по-голяма успеваемост за преминаване през оклудирания участък и най-малка при холангиоцелуларен, и панкреасен карцином. Имаме 100% успеваемост при лимфаденомегалия по хода на екстрахепаталните жлъчни пътища.

Извършихме ретроспективен анализ на 98 болни, оперирани за периода 1999-2010г. в Първа клиника по хирургия по повод на механичен иктер, с цел да сравним резултатите от приложените от нас миниинвазивни интервенционални методи за перкутанен дренаж. Пациентите са разпределени в две групи на преминали рентгенологични интервенционални процедури и оперирани болни, наречени съответно група А и група Б. Наблюдавахме статистически значима разлика в средния болничен престой. Средна болничен престой беше 14.5 дни при оперирани болни (група Б) и 7 дена при пациентите подложени на ПТХ дренаж (група А).

	Интервениц. процедури	Оперирани болни
<b>Болничен престой</b>	7 дена	14.5 дена
<b>Усложнения</b>	По-ниска честота	По-висока честота
<b>Пери-оперативния смъртност</b>	0.5%	6%
<b>Аналгезия</b>	1.5 дни	4 дни

**Табл.12** Сравнителен анализ на оперирани болни и болни подложени на интервенционални процедури

Общата степен на пери-оперативни усложнения се различава при двете групи. Най-честото усложнение е холангит при оперираните болни. Фистуализиране и хемобилиа са специфични усложнения, които показват статистически значима разлика от 5,5% при палиативна хирургическа операция, спрямо 8,1% в групата на ПТХД. Пери-оперативна смърт се наблюдава в 6% при хирургия и 0,5% при ПТХД. Статистически значима разлика наблюдавахме при следоперативната аналгезия: средно 1,5 дни след ПТХД и 4 дни при оперирани болни.

### 7.3.Трансартериална хемоемболизация (ТАХЕ)

След предлагане и обсъждане от онкологична комисия бяха насочени 12 човека за палиативно лечение с ТАХЕ с неоперабилни карциноми на черния дроб, като при един от пациентите се извърши след 6 месеца повторна ТАХЕ. От 12 пациенти, при 11 от тях (91,7%) бе хистологично верифицирани хепатоцелуларен карцином и при 1 пациент (8,3%) - холангиоцелуларен карцином. При всичките пациенти използвахме стандартен достъп през дясна обща бедрена артерия.

ТАЦЕ	
Мета хепатис	0
НСС	11 (91,7%)
ССА	1 (8,3%)
Карцином на панкреас	0
Лимфни възли	0
Карцином на Папила	0
Фатери	0
Общо:	12

**Табл.13** *Разпределение на болните според пато-хистологичната верификация*

Състоянието и функцията на черния дроб беше оценена по Child-Pugh класификация. Child-Pugh клас А е присъствал в 7 пациенти и Child-Pugh клас В в 5. На двама пациенти предпроцедурно се откри асцитна течност в коремната кухина, което наложи предпроцедурно поставяне на асцитен дренаж.

Разпределение на болните по локализация на тумора	
В десен дял	10 (83,3%)
В ляв дял	1 (8,3%)
Двустранно	1 (8,3%)

**Табл.14** *Разпределение на болните според локализацията на тумора*

В 5 от 12 пациенти (41,6%) е намерен единична лезия, 7 пациенти (58,3%) имаха мултифокални туморни лезии. При 10 пациенти (83,3%) е диагностициран дифузен тумор разпространен в десния чернодробен дял. С тумор само в левия дял е диагностициран 1 пациент (8,3%), докато билобарно е открит ХЦК при 1 пациент (8,3%). Разпределението на болните според локализацията на туморния процес са дадени в таблица.

Брой лезии			
Единична лезия	Мултифокални лезии		
	От 2 до 3	От 3 до 5	>5
<b>5 (41,6%)</b>	4 (33,3%)	2 (16,6%)	1(8,3%)

**Табл. 15** Характеристика на туморния процес

Разтворът съдържащ цисплатин 100 мг, 50 мг доксорубицин, митомицин С 10 мг в съотношение с липиодол 1:1 – 2:1. При 7 пациенти (58,3%) с ХЦК използвахме Cisplatin + Lipiodol, при 4 пациенти (33,3%) използвахме Doxorubicin + cisplatin + Lipiodol, и при 1 пациент (8,3%) с ХоЦК използвахме Mitomycin C + Lipiodol. При всички пациенти използвахме спонгостан на прах (powder), смесен с контрастно вещество 1:1, като завършек на емболизационната процедура.

Използвани емболизационни агенти и химиотерапевтик	
Cisplatin + Lipiodol	7 (58,3%)
Doxorubicin + cisplatin + Lipiodol	4 (33,3%)
Mitomycin C + Lipiodol	1 (8,3%)

**Табл.16** Таблично представяне процентното използване НА комбинационни варианти при TAXE

При един пациент (8,3%) с ХЦК след контролно преминаване на КТ с контраст на шестия месец и преценка на състоянието, поради прогресия на основното заболяване, извършихме повторна TAXE.

Брой етапи на емболизация	Бр пациенти
<b>1</b>	11 (91,7%)
<b>2</b>	1 (8,3%)

**Табл.17** Брой етапи на провеждане на TAXE

Усложнения	
Температура	3 (25%)
Болка	4 (33,3%)
Повръщане	3 (25%)
Чернодробен абсцес	1 (8,3%)

**Табл.18** Честота на усложненията след извършване на TAXE

Постемболизационен синдром в следващите 3 дена регистрирахме при по-голямата част от болните (91,7%), като някои от пациентите имаха всичките симптоми на синдрома. По-големи постемболизационни усложнения не бяха регистрирани.

Извършихме сравнителен анализ между пациенти с неоперабилен ХЦК преминали TAXE срещу системна химиотерапия при пациенти: 11 пациенти от група А – TAXE и 12 пациенти подложени на системна химиотерапия. При пациентите с TAXE използвахме липиодол, доксорубицин, цисплатин и митомицин С. 12 пациенти са лекувани само със системна химиотерапия с доксорубицин.

	<b>TAXE</b>	<b>Системна химиотерапия</b>
<b>Степен на отговор</b>	38%	15%
<b>Без прогресия</b>	38 седмици	30 седмици

**Табл.19** Сравнителен анализ на болни преминали TAXE и болни със системна химиотерапия

Значително по-висока степен на отговор се наблюдава при пациенти, лекувани с TAXE – постигнати са 38% в сравнение с 15% при пациентите в групата с химиотерапия. Вероятността за прогресия на тумора е значително по-ниска с TAXE, където средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 38 седмици в сравнение с 30 седмици при пациенти, лекувани със системна химиотерапия.

## 7.4.Термоаблация

Всичките 37 пациенти, които бяха подложени на термоаблация, имаха метастази в черния дроб от първични огнища в други органи. След чернодробна резекция бяха 9 пациенти. Средният размер на лезиите е 30,5мм. Радиофреквентната аблация извършваме под УЗ контрол.

Първично огнище	
Дебело черво	19 (51,3%)
Гърда	6 (16,2%)
Яйчник	3 (8,1%)
Матка	1 (2,7%)
Бял дроб	4 (10,8%)
Лейомиосарком	1 (2,7%)
Кожен меланом	1 (2,7%)
Панкреас	1 (2,7%)
NET – тънко черво	1 (2,7%)

**Табл.20** *Разпределение на пациентите според първичния карцином*

Разпределението на метастазите според първичния тумор е както следва: 19 пациенти (51,3%) с метастази от дебелочревен карцином, 6-ма пациенти (16,2%) с метастази от карцином на гърдата, 3-ма пациенти (8,1%) с метастази овариален карцином, 1 пациент (2,7%) с метастази от карцином на шийката на матката, 4-ма пациенти (10,8%) с метастази от белодробен карцином, 1 пациент (2,7%) метастази от лейомиосарком, 1 пациент (2,7%) с метастази от кожен меланом, 1 пациент (2,7%) с метастази от панкреасен карцином и 1 пациент (2,7%) с метастази от NET от тънко черво.

Синхронни метастази	
Бял дроб	5 (13,5%)
Кости	2 (5,4%)
Перитонеум	1 (2,7%)

**Табл.21** *Таблично представяне на пациентите със синхронни метастази*

С откриването на чернодробните метастази при 8 пациенти (21,6%) бяха открити и синхронни метастази в други органи: метастази в бял дроб при 5-ма пациенти (13,5%), метастази в костите при 2-ма пациенти (5,4%), метастази в перитонеум при 1 пациент (2,7%).

Локализация	
Само в десен дял	23 (62,1%)
Само в ляв дял	5 (13,5%)
Двустранно	9 (24,3%)

**Табл.22** Разпределение на болните според локализацията на лезиите

При 23-ма пациенти (62,1%) бяха открити чернодробни метастази само в десния дял на черния дроб. По-малко бяха откритите метастази само в левия дял на черния дроб – при 5-ма пациенти (13,5%). Метастази в двата дяла бяха регистрирани при 9 пациенти (24,3%).

Брой етапи	
Една сесия	29 (78,3%)
Две сесии	7 (18,9%)
>2 сесии	1 (2,7%)

**Табл.23** Брой етапи на провеждане на РФА

При 29 пациенти (78,3%) се извърши само една сесия на РФА, 7 пациенти (18,9%) бяха подложени на повторна РФА, а при 1 пациент (2,7%) се извършиха 3 сесии през 3 месеца с цел третиране на всички чернодробни метастази.

Брой лезии третирани с РФА	
Само 1 лезия	15 (40,5%)
От 2 до 3 лезии	17 (45,9%)
Повече от 3 лезии	5 (13,5%)

**Табл. 24** Таблично представяне на броя нодули третирани с РФА на един етап

Усложненията, които установихме, са при 11 пациенти (27%). Големи усложнения не регистрирахме-периоперативна смъртност беше 0%. Регистрирахме фебрилитет до 24 часа след манипулацията при 5-ма болни (13,5%), зачервяване на входното място на кожата регистрирахме при 1 пациент (2,7%). Поради болковия синдром използвахме аналгетици в първите 24 часа при 2-ма болни (5,4%). След 3 месеца на контролна абдоминална ехография при 1 пациент (2,7%) установихме чернодробен абсцес на мястото на аблираната лезия, което наложи поставянето на перкутанен абсцесен дренаж. Постоперативен реактивен плеврален излив до 2 см в КД синуса открихме при 1 пациент, което не наложи поставяне на дренаж.

Усложнения	
Фебрилитет до 24 час	5 (13,5%)
Зачервяване на пункт. Място	1 (2,7%)
Болка	2 (5,4%)
Чернодробен абсцес	1 (2,7%)
Плеврален излив	1 (2,7%)

**Табл. 25** Честота на усложненията след извършване на РФА

Ние сравнихме резултатите от лечението на 12 пациенти, подложени на РФА и системна химиотерапия и 17 пациенти само със системна химиотерапия с 5-флуороурацил и левковорин комбинирано с оксалиплатина или иринотекан.

РФА +системна химиотерапия	Само системна химиотерапия
Средна преживяемост 39 месеца	Средна преживяемост 18 месеца

**Табл.26** Сравнителен анализ на средната преживяемост

През последното десетилетие, схемите на химиотерапия са значително подобрени, като е докладвана средната преживяемост от 18 месеца или повече. Пациентите в нашето изследване не са били индицирани за хирургична резекция или лечение РФА, поради съпътстващи заболявания, нарушена функция на чернодробния паренхим, съдова инвазия или туморна локализация бяха посочен за палиативна системна химиотерапия. Пет-годишната преживяемост от 29%, със средна преживяемост от 39 месеца, както установихме, предполага допълнителен ефект на РФА в сравнение със самостоятелната системна химиотерапия. Тези цифри ни позволяват да се надяваме, че повече пациенти в бъдеще могат да бъдат подложени на системна химиотерапия и РФА, като по този начин ще получат по-голям шанс за дългосрочно оцеляване.



## 8. Дискусия

Резекционната чернодробна хирургия все още е златен стандарт в лечението на първичните и метастатичните чернодробни тумори с резултати недостижими за другите терапевтични методи. Въпреки значителния прогрес в резекционната техника, резектабилността на чернодробните тумори остава значително ниска, което налага използването на други спомагателни методи за контрол на заболяването, каквито са интервенционалните рентгенови процедури.

Чернодробният рак е петият най-често диагностициран рак в световен мащаб, с около 740 хиляди нови случаи на година. В 75% до 90% от случаите се диагностицира хепатоцелуларен карцином (ХЦК), а в останалите 10% до 25% от случаите е холангиоцелуларен карцином (ХоЦК). НСС е ракът с най-голямо увеличение на честотата в рамките на последните 10 години в САЩ и е водеща причина за смърт при пациенти с цироза в Европа. При пациенти с тумори в ранен стадий, пациентът може да бъде подложен на резекция, чернодробна трансплантация (LT) и перкутанна аблация, както и подкожно инжектиране на етанол (PEI) и радиофреквентна аблация (РФА). Това може да се приложи само при 30-40% от пациентите с ХЦК и дава 5 годишна преживяемост от 50%. Поради тази причина, повечето пациенти са подходящи само за локорегионалната терапии или палиативни грижи.

Чернодробните метастази са много често срещани при онкологично болните пациенти. Ранното откриване и точна характеристика на чернодробните метастази е от голямо значение по отношение на прогнозата и бъдещето лечение на пациента. По принцип наличието на чернодробни метастази показва напреднал стадий на заболяването и химиотерапия е лечение на избор. При пациенти с рак на дебелото черво с метастатично разпространение, ограничаващо се до черния дроб, чернодробната резекция предлага единственият шанс за радикално лечение. 5-годишната преживяемост след операция е 25-40% в сравнение с 0-10% при пациенти, лекувани без хирургично лечение. Въпреки това, само малка част от пациентите (до 15%) с чернодробни метастази са подходящи за резекция, поради местоположението и размера на чернодробни метастази или присъствието на екстрахепатално заболяване.

В нашата серия от болни преминали интервенционални процедури върху хепато-билиарната система с онкологични заболявания, с най-голяма честота са пациентите в 6-та и 7-ма декада от живота им.

### **8.1.ПТХД**

Пациенти с обструкция на жлъчното дърво, причинена от злокачествен процес на хепато-билиарната система, имат лошо качество на живот и по-лоша прогноза. Ранното отбремняване на жлъчните пътища води до подобряване на чернодробната функция. Нехирургичните палиативни опции включват ендоскопско или трансхепатално билиарно стентирание, използвайки пластмасови или метални стентове. Перкутанния трансхепатален билиарен дренаж се използва, когато ендоскопския дренаж не е възможен, поради тумор инфилтрация на дванадесетопръстника, на ампулата или ако туморът е обхванал двата жлъчни канала (Бисмут IV). Според водещи автори ПТХ дренажа е необходим при пациенти с неоперабилни злокачествени тумори (разполагащи се хилусно или в напреднал стадий). В днешно време, ендоскопската ретроградна холангиопанкреато графия (ERCP/ЕРХПГ) е избор на метод, а ПТХД се прилага в случаите, когато ЕРХПГ не може да бъде осъществена.

Препоръките на Lee BH et al при пациенти с ниски билиарни обструкции първи избор на подход е ендоскопсият дренаж, защото при поставянето на пластмасов или саморазгъващ се стент, се успява да се дренират интра- и етрахепатални жлъчни пътища без да е необходимо преминаването през чернодробния паренхим и свързаните с това усложнения. При високи билиарни обструкции, перкутанния подход е за предпочитане, защото се дренират разширените жлъчни пътища на функциониращия черен дроб. В нашето проучване ние следвахме насоките на Lee BH et al и при всички пациенти с високи билиарни обструкции ние поставихме 133 външни дренажа (78,2%), 4 перкутанти стента (2,3%) и 12 вътрешно външни дренажа (7%). При 7 пациенти (4,1%) извършихме холецистостомия, поради невъзможност за извършване на ЕРХПГ с дренаж.

Перкутанното трансхепатално поставяне на метални стентове е утвърден палиативен метод за отбремняване на злокачествени запушвания на жлъчните пътища. Повечето групи са докладвали 95-100% успеваемост в диалтирани жлъчните пътища и 75%

успеваемост в недилатирани и облекчаване на симптомите в 88-96% от случаите. Частичното отбременяване на жлъчката може да се разглежда като толкова ефективен метод, колкото е и пълното отбременяване. Ефективното дрениране на най-малко 30% от функционалния паренхим може да бъде адекватно при нециротични пациенти, както и при тези, които не са получавали химиотерапия. Успеваемостта и процента на усложнения зависят, както от опита на ендоскописта, така и на перкутанния оператор.

Ехографският контрол при извършването на ПТХД е изключително важен и значително увеличава честотата на успешни билиарни дренажи. Металните стентове превъзхождат в някои критерии пластмасовите стентове - с по-дълго време на проходимост, подобряване на качеството на живот на пациентите, както и по-ниски проценти на усложнения. Техният дизайн позволява по-малко увреждане на чернодробния паренхим, което би трябвало да намали усложненията, свързани с перкутанната процедура. След като бъдат позиционирани на място, стентовете се саморазгъват до техния зададен фабричен лумен, което води до намаляване на темповете на повторна оклузия. Проходимостта на стента е правопрпорционално зависима от лумена му.

Вътрешният лумен на металните стентове е 20-30 пъти по-голям от лумена на пластмасови стентове. Отварянето на металните стентове (оплетка) позволява дренаж на жлъчката от страничните клонове и играе важна роля при хилусни обструкции. Има и няколко анатомични конфигурации, които могат да бъдат пунктирани само с перкутанната техника. Освен това, кухината на метални стентове може да бъде оценена с ултразвукова диагностика и компютърна томография.

В по-голямата част от случаите на оклузия при непокрити метални стентове е образуването на слудж формация в дисталния и проксималния край на стента, туморна прогресия в стента (прорастване), прогресия на тумора над краищата на стента и запушването с конкременти. За да се предотврати туморната прогресия и запушването на един от краищата, трябва да се даде марж от най-малко 2 см във всеки край на горните и долните граници на стриктурата. Темповете на запушване на непокритите стентове в предишни проучвания варират от 5% до 100% за период от 1 до 19 месеца след поставянето им. Трябва също да се отбележи, че пациенти с високи нива на

билирубин следпроцедурно ( $> 68.4$  ммол/л) и с тумори IV тип Бисмут имат 3.64- 4.84 пъти по-голям риск от смърт от други пациенти.

Големите проучвания съобщават успеваемост от 90 до 100% при поставянето на стентове. Ние докладваме 100% успеваемост при поставянето на перкутанни стентове на жлъчното дърво. Тези проценти на успеваемост биха могли да бъдат подложени под съмнение, поради малкия ни брой пациенти. Резултатите могат да се подобрят с възможността за рутинно прилагане на билиарни стентове. Нашият първоначален опит с перкутанно стентирание дава категорични резултати при палиативно болни пациенти с първичен или рецидивиращ иноперабилен злокачествен процес, водещ до запушване на жлъчните пътища.

Повечето оператори, които извършват жлъчно-чернодробни интервенции, използват ултразвуков контрол като основен образен метод за пунктиране на жлъчното дърво. От друга страна, СТ или MRI образните методи дават ценна информация преди интервенцията, те показват нивото на обструкция, степента на инвазия на туморния процес и неговата локализация. Тази информация е важна за успешното и безопасното перкутанно пунктиране на жлъчното дърво. Усложненията като пневмоторакс, неконтролируемо кървене от съд или самия туморен процес, перитони, руптура на жлъчния мехур или черво, могат да бъдат избегнати чрез внимателен подбор на СТ/ MR изображения. Ние препоръчваме използването на ултразвуковия контрол като основен и рутинен метод за пунктиране на жлъчните пътища. Поставянето на водач, разгъването на стента и позиционирането на дренажния катетър да се извършва под флуороскопичен контрол. ПТХД на всичките пациенти 170 (100%), включени в този научен труд, са извършени по този алгоритъм. Ние установихме, че използването на цветен доблер значително намалява риска от грешки и нарушаването на целостта на стената на съдовете, разположени около и по пътя на пункция. Доказахме, че при пункция на жлъчното дърво под УЗ контрол успеваемостта е пряко зависима между ъгълът, който се заключа между върхът на иглата и жлъчния път. Траекторията на иглата трябва да е под остър ъгъл спрямо жлъчния път и това намалява риска от нарушаване на чернодробния паренхим, като по този начин подобрява по-лесното манипулиране с водача в жлъчното дърво. С въвеждането на рутинното ползване на УЗ контрол за пункция на жлъчното дърво се скъсява времето за извършване на интервенцията. В

резултат на това, средното време за флуороскопия за поставянето на стента или жлъчна дренаж беше 4.7 минути в настоящото изследване, което е значително по-малко в сравнение с резултатите на други автори с обща СТ-флуороскопия. По-дългото флуороскопично време обикновено е необходимо при изпълнение на техниката "сляпа пункция". Използването на ултразвук води до намаляване на броя опити за пункциране на жлъчния път.

Хирургичният билиарен байпас (ХДА) често се извършва чрез отворена лапаротомия при нерезектабилни тумори в областта на главата на панкреаса. Въпреки това, процентът на смъртност при тази хирургическа операция остава значително висок, с нива на смъртност вариращи от 2% до 17%. Рандомизирано проучване, сравняващо перкутанния жлъчен дренаж с хирургическа байпас при пациенти с неоперабилен рак на главата на панкреаса, докладва по-висока смъртност до 30-ия ден и поспроцедурно, както и по-дълъг болничен престой за пациентите подложени на хирургически байпас.

В нашето ретроспективно разглеждане на случаите ни, установихме статистически значима разлика в средния болничен престой. Средният болничен престой беше 14.5 дни при оперирани болни и 7 дни при пациентите подложени на ПТХ дренаж. Пери-оперативна смъртност от 6 % се наблюдава при хирургия и 0,5% смъртност при ПТХД.

При пациенти с малигнена обструкция в хилуса на черния дроб, по Бисмут тип I и II, са кандидати за хирургическо лечение. Резекция на лезия тип III често изисква сериозна операция и само малка част от тези пациенти в крайна сметка ще се подложат на резекция, тъй като има по-висок риск от смъртност. Тип IV лезия обикновено се счита за неотстранима. При пациенти с неоперабилен хилусен холангиокарцином, извършването на байпас в хилуса е практическо трудно и е свързано с по-висок процент усложнения и смъртност в сравнение с перкутанното стентирание. Ето защо, не-хирургическия дренаж на жлъчната система е предпочитаният вариант на лечение при по-голямата част от пациентите с неоперабилни хилусни злокачествени заболявания.

В нашето проучване установихме, че извършването на перкутанен или ендоскопски билиарен дренаж при неоперабилни злокачествени процеси на хепато-билиарната система, увеличава продължителността на живот. Доказахме, че съществува пряка

зависимост в качеството на живот и подобряване на електролитния баланс при пациенти с вътрешен дренаж в сравнение с пациенти с външен дренаж.

Анализът на усложненията е съизмерим с литературните данни. Усложненията, с които най-често се срещнахме, са в подбора на вида дренаж (със заключващ и незаключващ се връх), регистрирахме при 14 пациенти (8,2%) миграция на дрена при незаключващите се дренажи срещу 0% при заключващите се билиарни дренажи. Установихме, че при пациенти с ниски обструкции с високи стойности на билирубините, холецистостомата е спомагателен метод към хирургичното лечение.

## 8.2. ТАЦЕ

Трансартериалната хемоемболизация (ТАХЕ) е предложена за първи път от Ямада и др. през 1977 г. Въпреки широкото използване на емболизацията за третиране на НСС, в продължение на много години нейната ефикасност бе спорна, до излизането на две рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и три мета анализа на рандомизирани проучвания. Те показват подобрене в преживяемостта в сравнение с най-добрите поддържащи грижи. В тези случаи, крайната точка на терапията е да се удължи преживяемостта.

Най-често използвано противотуморно лекарство е доксорубицин (36%), последван от цисплатин (31%), епирубицин / доксорубицин (12%), митоксантрон (8%), митомицин С (8%). РКП не успяха да покажат значителни разлики в преживяемостта между употребата на доксорубицин или епирубицин, или цисплатина. Само нерандомизирани проучвания показват, че цисплатината е по-добра от доксорубицин. В три проучвания средните дози на сесия, в които се прилагат доксорубицин, цисплатин и епирубицин са съответно 50 мг (диапазон: 20-50 мг), 92 мг (10-120 мг) и 50 мг (40-100 мг). Lu et Al. установиха, че няма значителна разлика в преживяемостта между прилагането на конвенционалните дози (митомицин С 10 мг, 300 мг и карбоплатина епирубицин 40 мг) или по-ниските дози: МитомицинС 2-4 мг, ако размерът на тумора е по-малък от 5 см, митомицинС 4-6 мг плюс епирубицин 10 мг, ако размерът е между 5 и 8 см и митомицинС 6-8 мг плюс епирубицин 10 мг плюс карбоплатин 100 мг, ако размерът е по-голям от 8 см. Ние смятаме, че високите дози противотуморни лекарства водят до повишен риск от чернодробна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. При 7

пациенти (58,3%) с ХЦК използвахме Cisplatin + Lipiodol, при 4 пациенти (33,3%) използвахме Doxorubicin + cisplatin + Lipiodol и при 1 пациент (8,3%) с ХоЦК използвахме Mitomycin C + Lipiodol. Съпоставяйки с другите автори не установихме разлики в процентното използване на доксорубицин, цисплатина и митомицин С.

В повечето проучвания липиодол се използва смесен с противоракови лекарства и дозата обикновено е изчислена в съответствие с размера на тумора преди процедурата. РКП показват пълна туморна некроза след TAXE с висока доза на липиодол (> 20 мг) в сравнение с ниска доза (5-15 мг). Друго изследване показва, че тумор некрозис факторът е максимален, когато се инжектира обем липиодол (в мл) в повече от диаметъра на тумора (в см) в тумори по-малки от 5 см, но малко по-малка от диаметъра на тумора (в см) в случай, че туморът е по-голям от 5 см. Друг емболизационен агент, който се дискутира е желатиновата гъба (71%). Тя не е широко оценена и има временна оклузия на артерията, както и ранна реканализация в рамките на 2 седмици.

В заключение, въпреки че липиодолът е широко приет в TAXE протоколите, ефикасността му не е доказана. В нашето проучване при всичките 12 пациенти (100%) ние използвахме липиодол в съотношение в зависимост от туморния размер и при всички тези пациенти използвахме и желатинова гъба на прах, за да сме сигурни за пълната оклузия. Това установихме при 4 пациенти с контролни ангиография след 1 месец, защото липиодола дава фалшивопозитивни резултати при изследване с КТ. Не може ефективно да се оцени остатъчния витален черен дроб. Съществува пряка корелация между селективна емболизация, суперселективна емболизация и постемболизационна чернодробна функция.

Белезите на чернодробна недостатъчност след TAXE са трудни за разпознаване, поради използването на различни критерии за оценка: поява на енцефалопатия, увеличаване на асцита, увеличаване на протромбиновото време, увеличаване на серумния билирубин, влошаване на състоянието по Child-Pugh или комбинация от тях. За да се оцени въздействието на дозата на противораково лекарство върху развитието на чернодробна дисфункция, РКП сравняват чернодробната функция (Child-Pugh, билирубин, албумин и аланин аминотрансфераза) на група пациенти получили ниска доза противораково лекарство (n = 52) с друга група получила конвенционална доза (n = 60). И при двете групи се влошава чернодробната функция между третия и седмия ден след TAXE.



Въпреки това след 4 седмици чернодробната функция се подобрява значително при групата на пациентите с ниска доза, но не и в групата на конвенционална доза. Ишемични усложнения на TAXE се появяват в 4,6% от пациентите, и могат да доведат до чернодробен абсцес (средно пациенти 1.3%), остър холецистит, некроза или стеноза на жлъчното дърво. При един пациент 8,3% установихме чернодробен абсцес, което не наложи оперативно лечение, а се извърши перкутанен дренаж на абсцесната кухина с дренажен катетър 10Fr.

Други описани усложнение са развитието на стомашно-чревни язви или ерозии (5.3% от пациентите след TAXE), които могат да доведат до кървене от горен ГИТ (3% от пациентите). Това може да бъде причинено от регургитация на емболизационен материал в дясната или лявата стомашна артерия. Бъбречната дисфункция е друго сериозно усложнение на TAXE, срещащо се в 8,6% от пациентите, но остава необратимо само при 2,8%, като често е свързано с наличието на диабет. Ние препоръчваме суперселективна емболизация с цел избягване на регургитация на емболизационен материал. При 1 пациент (8,3%) установихме повишаване на стойностите на урея и креатинин, което не наложи извършването на хемодиализа.

Белодробна и церебрална емболия са други по-редки, но понякога смъртоносни усложнения на TAXE. Смъртност в рамките на 30 дни след TAXE се дължи на процедурно усложнение - 2,4%. Най-честата причина за смърт е остра чернодробна недостатъчност, последвана от остра бъбречна недостатъчност, кървене от горен ГИТ, туморна руптура (в случай на голяма НСС) и сепсис.

Големи усложнения не регистрирахме в нашето проучване. Малките усложнения, които регистрирахме са съизмерими с тези, описани в литературата от други автори. Болка регистрирахме при 4-ма пациенти (33,3%), което наложи обезболяване до 24 часа след TAXE. Температура и повръщане имаха 3 пациенти (25%), което наложи прилагането на антиеметични медикаменти.

В европейски проучвания, едно- и двугодишната преживяемост беше докладвана от 82% и 63% съответно за пациенти, които са подложени на TAXE срещу 63% и 27% съответно в групата на поддържащо лечение. В азиатски РКП едно- и двугодишната преживяемост е 57% и 31% съответно на TAXE и 32% и 11% при контролна група.

Проспективно кохортно проучване в Северна Америка, включващо 47 пациенти, преминали ТAxЕ с доксорубицин (314) докладва едно- и двугодишната преживяемост от 76% и 56% на ТAxЕ. Голяма серия от ТAxЕ в Япония, включваща 8510 пациенти с дълго проследяване (от 8 години), съобщават средна преживяемост от 34 месеца. 1-, 3-, 5- 7- и 8-годишната преживяемост от 82%, 47%, 26% и съответно 16%, 27%. В нашето проучване успяхме да проследим 7 пациенти, като отчетохме едно- и двугодишната преживяемост съответно 71,4% и 57,1% и при един пациент - тригодишна преживяемост.

### **8.3.РФА**

Доказателство за превъзходството на хирургична резекция над никакво лечение идва от няколко ретроспективни сравнителни проучвания за преживяемостта на пациенти с потенциално резектабилни метастази. При тези проучвания петгодишната преживяемост е 27%, 25%, 25% и 31% при пациенти подложени на резекция в сравнение с 0%, 0%, 1%, и 0% съответно при пациенти с никакво лечение. Петгодишната преживяемост след извършване на резекция на колоректални чернодробни метастази (KPM/ CRLM) в серия, съобщено от 2000 г. насам е 23% -58%, и 10-годишната преживяемост е 17% -28%. Съвсем наскоро обаче хепатектомията се оспорва от техниката на тъкана аблация. Когато се прилага за неоперабилни KPM, те постигат 5-годишната преживяемост 29% за микровълнова аблация, 33% за лазерна аблация, и 26% за криоаблация. 14 % -55% петгодишна преживяемост за радиофреквентна аблация (РФА), и седемгодишната преживяемост 28% при тези пациенти.

Van Tilborg et al. съобщават за усложнения при 26% и смъртност при 0% от болните. Големи усложнения, които са регистрирали са: миокарден инфаркт, абсцес, изгаряне от контактните подложки и перфорация на диафрагма, и малки усложнения: болка, температура, гадене, повръщане и аритмия. Установихме, че усложненията които регистрирахме са съизмерими с тези на останалите автори. Регистрирахме усложнения при 11 пациенти (27%) и смъртност 0%. Регистрирахме температура при 5 болни (13,5%), зачервяване на входното място на кожата при 1 пациент (2,7%), болка при 2-ма

болни (5,4%). При 1 пациент (2,7%) установихме чернодробен абсцес на мястото на аблираната лезия.

РФА има отделни онкологични предимства пред чернодробната резекция, като например по-кратък болничен престой и по-нисък процент на усложнения. Повечето пациенти, подложени на перкутанна РФА, остават за 24 часа след манипулацията, като някои от тях могат да бъдат дехоспитаизирани в същия ден. След лапароскопска и отворена РФА, болничният престой е 1-3 дни и 4-7 дни съответно, в сравнение със средния болничен престой от 12,5 дни след резекция. Със сигурност е налице предимство за РФА над останалите методи. При преглед на 3670 пациенти подложени на РФА, смъртността е 0.5%, 0%, и 0%. Смъртност след хепатектомия варира от 0% до 6,6% (средно, 2.8%). Заболеваемостта след резекция остава клинично значима, между 17% и 37%. В онкологията обаче, целта не е минимална инвазивност, а излекуване.

В момента не съществуват сравнителни данни, нито рандомизирани проучвания на 5-годишната преживяемост след RFA в сравнение след резекция за резектабилни колоректални метастази (КРМ). Има няколко проучвания и мета анализи върху факторите, влияещи върху скоростта на локален растеж. Преживяемостта, обаче не зависи само от локалния растеж. Все още няма убедителни доказателства, че RFA на КЛМ може да бъде от полза по отношение на общата преживяемост. В откъсачни доказателства се посочва, че РФА, както и резекцията, имат силно въздействие върху освобождаването на клетъчни и хуморални фактори, които могат да стимулират или инхибират растежа на остатъчните туморни клетки. Пет-годишната преживяемост след РФА и след резекция може да бъде различна, дори когато се прилага за подобни популации пациенти с подобна скорост на локален контрол, сумата на тези ефекти върху оцеляването все още е неизвестна.

## 9. Изводи

1. Използването на „фрее хандс” техника за пункция на жлъчното дърво съчетана с използването на цветен доплер , намалява риска от нарушаване целостта на чернодробните съдове и намалява броя на опитите за пункция на жлъчен път, което води до по-голяма сигурност и безопасност в сравнение с пункцията на сляпо.
2. Рутинното приложение на интервенционални подходи води до безопасно, ефективно и надеждно преодоляване на механичен иктер, когато е извършвано от опитен интервенционален рентгенолог, работещ в онкологичен център с достатъчен обем.
3. Интервенционалното емболизиране на чернодробни дялове води до хипертрофия на контралатералните чернодробни сегменти в 90% от случаите, в следствие на което този метод увеличава сигнификантно броя на показанията за оперативно лечение болни с чернодробни метастази от КРК.
4. Радиофреквентна аблация е безопасна и ефективна процедура и използването и в комбинация със системното лечение при пациенти с нерезектабилни чернодробни метастази води до получаване на най-добрите онкологични резултати.
5. Комбинираният рентгенологично-ендоскопски метод за поставяне на метални саморазширяващи се протези при неоперабилни малигнени стенози е високоефективен метод при всички високи стенози на екстра и интрахепаталните жлъчни пътища, постигащ успеваемост в 100% от случаите.
6. TAXE съчетана с неoadювантна химиотерапия е ефективен и безопасен метод, който позволява допълнително повлияване на първични туморни формации на черния дроб, с което се постига контрол на заболяването.

## 10 Приноси

За първи път в България се прави комплексен анализ на резултатите от прилаганите четири различни мини инвазивни (перкутанни и ендоваскуларни) методи за лечение на злокачествени чернодробни заболявания.

За първи път в България се извърши ендоваскуларна предоперативна перкутанна емболизация на порталната вена с цел чернодробна хипертрофия на ОЧО.

Въведена в практиката и отчетени резултати от „фрее хандс“ техниката.

Приложена в практиката перкутанна термоаблация в съчетание с хирургично поведени, като мултимодален при чернодробни метастази.

Въведена в практиката и отчетени резултати от Рандеву техниката при комбинираните рентгенолучино-ендоскопски методи

Извършването на билиарен дренаж като “бриджинг” процедура при пациенти със злокачествени заболявания на хепато-панкреатичната система, като незаменима перкутанна процедура в хирургичния подход на радикално лечение.

## 11. Публикации свързани с дисертационния труд

1. **Г. Тодоров**, Ч. Бъчваров, Н. Колев, А. Тонев, В. Игнатов, К. Иванов. Роля на родофреквентната аблация – миниинвазивна процедура за повлияване на чернодробни метастази при онкологично болни пациенти. VI национална конференция по минимално инвазивна гинекологична хирургия, гр.Варна 8-11 септември 2016. –орална презентация
2. Kolev N., A. Zlatarov, **G. Todorov**, A. Tonev, V. Ignatov, G. Ivanov, K. Ivanov- Intraoperative ultrasound of the liver - *Scripta Scientifica Medica 2011, Vol. 43 (5) pp. 435-442*
3. A. Tonev, N. Kolev, G. Ivanov, V. Ignatov, A. Zlatarov, Y. Kalcheva, **G. Todorov**, B. Andonov, M. Hristov, K. Ivanov - Palliative endoscopic treatment of mechanic icter due to advanced colorectal carcinoma -case report - VI-th international postgraduate course of IASGO 31 May -1 June 2012, Military Medical Academy –Sofia
4. N. Kolev, A. Tonev, G. Ivanov, V. Ignatov, A. Zlatarov, Y. Kalcheva, **G. Todorov**, B. Andonov, M. Hristov, K. Ivanov - Trans tumor PTC stenting in case of Klatskin carcinoma - VI-th international postgraduate course of IASGO 31 May -1 June 2012, Military Medical Academy –Sofia
5. Bachvarov Ch., **Todorov G.** - Percutaneous transhepatic biliary drainage – case report - Сборник материалов 88й конференции студентско научно общества” Санкт-Петербург 2015г
6. Ч. Бъчваров, **Г. Тодоров**, А. Тонев, Н. Колев, В. Игнатов, К. Иванов – Интервенционални процедури при някои заболявания на хепато-билиарната система.- Конгрес на БАР, Пловдив 24-27.09.2015г
7. Д. Иванова, Б. Балев, М. Новакова, Р. Георгиев, **Г. Тодоров**, Ч. Бъчваров. – Патология и аномалия на жлъчното дърво – случай от практиката. Конгрес на БАР, Пловдив 24-27.09.2015г
8. V. Ignatov, A. Tonev, N. Kolev, T. Kirilova, A. Zlatarov, **G. Todorov**, V. Bojkov, K. Ivanov – ERCP and Endoscopic sphincterotomy combined with large balloon dilataion for removal of large bile duct stones, 23rd World Congress of the International of Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, Bucharest, Romania, 18-21 September 2013

9. A. Tonev, A. Zlatarov, N. Kolev, T. Kalinov, **G. Todorov**, B. Andonov, G. Ivanov, D. Nikolov, V. Ignatov, K. Ivanov - Rendezvous technique for difficult malignant stenosis of the bile duct, International Biomedical Congress - Sofia 2016, 25-28th February
10. Valentin Ignatov, Nikola Kolev, Georgi Ivanov, Anton Tonev, Vilian Platikanov, Aleksandar Zlatarov, **Georgi Todorov**, Krasimir Ivanov - Hydatid liver disease ! a review of the literature - Scripta Scientifica Medica, vol. 45, No 2, 2013, pp. 17-22
11. V. Ignatov, N. Kolev, G. Ivanov, A. Tonev, Ch. Bachvarov, **G. Todorov**, P. Kokenski, K. Ivanov - Comparative analysis of open echinococectomy vs. pair technique in children – 10 years experience - J of BUON,
12. V. Ignatov, N. Kolev, G. Todorov, A. Tonev, A. Zlatarov, T. Kirilova, V. Bojkov, G. Ivanov, K. Ivanov -Biliary drainage in malignant obstruction -23rd Annual Assembly of IMAB – Programme 09 – 12 May 2013

## **С благодарност**

*На моя учител д-р Чавдар Бъчваров благодаря за искрената подкрепа, за знанията и уменията, които ми предава, както и за безценния му опит, от който продължавам да се уча!*

*На проф. д-р Красимир Иванов и проф. д-р Валентин Игнатов изказвам благодарност за доверието и за това, че ми показаха правилния път!*

*На проф. д-р Никола Колев съм признателен, че ме „запали“ по чернодробната патология!*

*На доц. д-р Антон Тонев за ценните съвети, приятелската помощ и съвместната работа!*

*На екипа от ангиографския сектор за сплотената и позитивна работна атмосфера!*

*На проф. д-р Боян Балев и колегите от клиниката по Образна диагностика за професионализма и сътрудничеството им!*

*На края, но не на последно място, на моето семейство за разбирането и помощта през годините!*